



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I806873 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：107119358

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 06 月 05 日

(51)Int. Cl. : **C07K16/24 (2006.01)** **C07K16/28 (2006.01)**
C12N15/13 (2006.01) **C12N15/63 (2006.01)**
C12P21/08 (2006.01) **A61K39/395 (2006.01)**
A61K47/68 (2017.01) **A61P37/02 (2006.01)**

(30)優先權：2017/06/05 美國 62/515,188
2018/03/26 美國 62/648,114
2018/05/18 美國 62/673,185

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：陳 強 CHEN QIANG (US)；可羅 蘇珊 COLE, SUZANNE (US)；達弗 凱倫
DUFFY, KAREN (US)；加德納 黛博拉 GARDNER, DEBRA (US)；郭 彥峽
GUO, YANXIA (US)；哈梅爾 戴蒙 HAMEL, DAMON (US)；希區科克 香儂
HITCHCOCK, SHANNON (US)；拉科姆 安 LACOMBE, ANN (US)；羅 金泉
LUO, JINQUAN (US)；馬拉維亞 瑞芙 MALAVIYA, RAVI (US)；奧爾洛夫斯基
葉夫基尼婭 ORLOVSKY, YEVGENIYA (US)；索魯什 佩吉曼 SOROOSH,
PEJMAN (US)；斯維契 梅麗莎 SWIECKI, MELISSA (US)；威爾金森 迪皮提
WILKINSON, DEEPTI (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

WO 2015/058573A1

WO 2015/148984A2

審查人員：吳思嫻

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：16 共 369 頁

(54)名稱

特異性結合 PD-1 之抗體及使用方法

(57)摘要

特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段、編碼該等抗體或片段之多核苷酸、以及製造及使用上述者之方法可用於治療發炎性或免疫病症。

Antibodies that specifically bind PD-1 or antigen binding fragments thereof, polynucleotides encoding the antibodies or fragments, and methods of making and using the foregoing are useful in the treatment of an inflammatory or immune disorders.

I806873

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

特異性結合PD-1之抗體及使用方法

ANTIBODIES THAT SPECIFICALLY BIND PD-1 AND METHODS
OF USE

【中文】

特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段、編碼該等抗體或片段之多核苷酸、以及製造及使用上述者之方法可用於治療發炎性或免疫病症。

【英文】

Antibodies that specifically bind PD-1 or antigen binding fragments thereof, polynucleotides encoding the antibodies or fragments, and methods of making and using the foregoing are useful in the treatment of an inflammatory or immune disorders.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

特異性結合PD-1之抗體及使用方法

ANTIBODIES THAT SPECIFICALLY BIND PD-1 AND METHODS
OF USE

序列表

【0001】 本申請案含有序列表，其已經以 ASCII 格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。該 ASCII 副本（建立於 2018 年 5 月 30 日）被命名為 JBI5131WOPCT_ST25.txt 且檔案大小為 220 千位元組。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於特異性結合 PD-1 之抗體、編碼該等抗體或抗原結合片段之多核苷酸、以及製造及使用上述者之方法。

【先前技術】

【0003】 PD-1（計畫性死亡-1；*PDCD1*）為屬於 CD28/CTLA-4 家族之抑制性受體。PD-1 為含有單個胞外域及胞質域之 I 型跨膜醣蛋白，該胞質域含有基於免疫受體酪胺酸之抑制性模體(ITIM)及基於免疫受體酪胺酸之轉換模體(ITSM)兩者。PD-1 係在經活化之 T 細胞、B 細胞、NK 細胞、及胸腺細胞、以及在包括濾泡輔助性 T 細胞(T_{FH})及外周輔助性 T 細胞(T_{PH})之靜止記憶 T 細胞上表現。PD-1 在由其配體 PD-L1 或 PD-L2 接合後會透過多種機制來抑制 T 細胞功能(Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology* 36(4): 265-276)。PD-1 接合透

過與 TCR 共定位直接抑制 T 細胞受體(TCR)傳訊，且隨後誘導 TCR 近端信號分子的去磷酸化、抑制 Ras/MEK/ERK 路徑導致細胞週期進程及 T 細胞增生的抑制、透過抑制 PI3K/AKT 路徑抑制細胞生長及存活以及重編程 T 細胞代謝導致 BATF 轉錄因子的上調、及調節調控性 T 細胞(regulatory T cell)的發育、維持和功能。PD-1 亦已被提出會增加 T 細胞移動性並限制 T 細胞與目標細胞之間的相互作用持續時間，從而減少 T 細胞活化的程度 (Honda 等人, (2014) *Immunity* 40(2):235-47)。

【0004】 PD-1 缺陷小鼠之研究已指示，此路徑對中央及周邊耐受性兩者係重要的。PD-1 缺陷小鼠在 C57Bl/6 背景上可發展自發性自體免疫疾病症狀，包括自體抗體生產、腎小球性腎炎、及關節炎 (Nishimura 等人, *Immunity* 1999)。此等資料指示 PD-1 負調控免疫反應。

【0005】 針對 PD-1 及 PD-L1 之單株抗體為用於治療癌症 (諸如晚期黑色素瘤、晚期非小細胞肺癌、及典型霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin lymphoma)) 之經核准療法。已發現 PD-L1 在許多不同的腫瘤類型上上調，且能夠抑制腫瘤浸潤性 PD-1⁺ T 細胞。拮抗劑 PD-1 或 PD-L1 單株抗體逆轉此抑制，從而使 T 細胞變得活化且攻擊腫瘤。因此，免疫檢查點阻斷提供增強抗腫瘤免疫反應之方式。

【0006】 雖然生物抗炎治療劑係可用的，但仍需要經改善之抗炎藥物，該抗炎藥物可有效抑制發炎以治療各種免疫病症，例如很大部分患者仍未對療法有充分反應之類風溼性關節炎。

【發明內容】

【0007】 本發明提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、165、4、166、6、及 7 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3。

【0008】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 8、9、或 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 14、15、或 16 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 20、21、或 22 之重鏈(HC)、及 SEQ ID NO: 26、27、或 28 之輕鏈(LC)。

【0009】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。

【0010】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。

【0011】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或

其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。

【0012】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 22 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。

【0013】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 22 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。

【0014】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。

【0015】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；

SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。

【0016】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。

【0017】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。

【0018】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。

【0019】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。

【0020】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、124、40、41、42、及 43 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3。

【0021】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、33、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 44 或 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 66 或 67 之 HC、及 SEQ ID NO: 82、83、或 84 之 LC。

【0022】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、34、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 68 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0023】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、35、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 69 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0024】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、36、40、41、42、

及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 70 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0025】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、37、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 71 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0026】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、38、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 72 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0027】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、39、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；及/或 SEQ ID NO: 73 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。

【0028】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 88、89、90、91、92、及 93 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3。

【0029】 本發明提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與本發明之抗體競爭結合至 PD-1。

【0030】 本發明提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段與本發明之抗體結合至相同的 PD-1 表位。

【0031】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體 VH 及該抗體 VL、或該抗體 HC 及該抗體 LC 係由本文敘述之某些多核苷酸編碼。

【0032】 本發明亦提供一種多核苷酸，其編碼本發明之抗體。

【0033】 本發明亦提供一種載體，其包含至少一種本發明之多核苷酸

【0034】 本發明亦提供一種宿主細胞，其包含本發明之載體。

【0035】 本發明亦提供一種製造本發明之抗體或其抗原結合片段的方法，其包含在表現該抗體或其抗原結合片段之條件下培養本發明之宿主細胞、及單離該抗體或其抗原結合片段。

【0036】 本發明亦提供一種醫藥組成物，其包含本發明之抗體或其抗原結合片段。

【0037】 本發明亦提供一種套組，其包含本發明之抗體或其抗原結合片段。

【0038】 本發明亦提供一種抑制個體中之 PD-1 表現 T 細胞之活化的方法，其包含向個體投予本發明之經單離之抗體或其抗原結合片

段，達足以抑制該 PD-1 表現 T 細胞之活化的時間。

【0039】 本發明亦提供一種下調免疫反應之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，達足以下調該免疫反應之時間。

【0040】 本發明亦提供一種治療免疫病症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，達足以治療該免疫病症之時間。

【0041】 本發明亦提供一種抗獨特型抗體，其特異性結合本發明之抗體或其抗原結合片段。

【0042】 本發明亦提供一種免疫接合物，其包含接合至異源分子的本發明之抗體或抗原結合片段。

【圖式簡單說明】

【0043】

圖 1A 顯示所選產生的抗體以超過 50%或更高之水準抑制 CMV 回憶檢定中之 T 細胞活化。CNT03930：同型對照。PD1B199：拮抗性 PD-1 mAb。

圖 1B 顯示所選產生的抗體以超過 50%或更高之水準抑制 CMV 回憶檢定中之 T 細胞活化。CNT03930：同型對照。PD1B199：拮抗性 PD-1 mAb。

圖 2A 顯示 PD1B505 mAb 譜系 VH 區 PD1H93 (SEQ ID NO: 8) PD1H384 (SEQ ID NO: 9)、PD1H405 (SEQ ID NO: 10)、PD1H585 (SEQ ID NO: 140)、PD1H586 (SEQ ID NO: 141)、及

PD1H587 (SEQ ID NO: 142)之比對。將 CDR 區加底線。VH 鏈之 SEQ ID NO：在圖中係示於鏈名稱之後（例如，PD1H93_8；_8 指示 SEQ ID NO: 8）

圖 2B 顯示 PD1B505 mAb 譜系 VL 區 PD1L30 (SEQ ID NO: 14) PD1L468 (SEQ ID NO: 15)、PD1L469 (SEQ ID NO: 16)、PD1L651 (SEQ ID NO: 143)、及 PD1L652 (SEQ ID NO: 144)之比對。將 CDR 區加底線。VL 鏈之 SEQ ID NO：在圖中係示於鏈名稱之後（例如，PD1L30_14；_14 指示 SEQ ID NO: 14）

圖 3A 顯示 PD1B506 mAb 譜系 VH 區 PD1H90 (SEQ ID NO: 44) PD1H388 (SEQ ID NO: 45)、PD1H399 (SEQ ID NO: 46)、PD1H400 (SEQ ID NO: 47)、PD1H401 (SEQ ID NO: 48)、PD1H402 (SEQ ID NO: 49)、PD1H403 (SEQ ID NO: 50)、及 PD1H404 (SEQ ID NO: 51)之比對。將 CDR 區加底線。

圖 3B 顯示 PD1B506 mAb 譜系 VL 區 PD1L28 (SEQ ID NO: 60) PD1L470 (SEQ ID NO: 61)及 PD1L471 (SEQ ID NO: 62)之比對。將 CDR 區加底線。

圖 4A 顯示 PD1B512 mAb 譜系 VH 區 PD1H81 (SEQ ID NO: 94) 及 PD1H389 (SEQ ID NO: 95)之比對。將 CDR 區加底線。

圖 4B 顯示 PD1B512 mAb 譜系 VL 區 PD1L43 (SEQ ID NO: 98) PD1L472 (SEQ ID NO: 99)及 PD1L473 (SEQ ID NO: 100)之比對。將 CDR 區加底線。

圖 5A 顯示 PD1B505 及 PD1B506 抑制抗原特異性 T 細胞之活

化。該圖顯示 CMV 回憶檢定中之 T 細胞增生之平均抑制%及 STDEV。IgG1：同型對照。

圖 5B 顯示 PD1B743、PD1B750 及 PD1B756 抑制抗原特異性 T 細胞之活化。該圖顯示 CMV 回憶檢定中之 T 細胞增生之平均抑制%及 STDEV。IgG1：同型對照。

圖 5C 顯示 PD1B878 及 PD1B849 抑制 CMV 特異性回憶檢定中之抗原特異性 T 細胞之活化。該圖顯示 CMV 回憶檢定中之 T 細胞增生之平均抑制%及 STDEV。IgG1：同型對照。

圖 6A 顯示在使用雙陽性事件百分比(%)作為叢聚之讀數來評估 PD-1 及 PD-L1 表現細胞在存在或不存在所指示之抗體的情況下之叢聚程度的檢定中，PD1B743 及 PD1B756 未阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，而 PD1B750 阻斷該相互作用。陽性對照 mAb 阻斷 PD-L1/PD-1 相互作用。

圖 6B 顯示在使用雙陽性事件百分比(%)作為叢聚之讀數來評估 PD-1 及 PD-L2 表現細胞在存在或不存在所指示之抗體的情況下之叢聚程度的檢定中，PD1B743 及 PD1B756 未阻斷 PD-L2 結合至 PD-1，而 PD1B750 阻斷該相互作用。陽性對照 mAb 阻斷 PD-L2/PD-1 相互作用。

圖 7 顯示所產生的 PD-1 抗體之五個不同表位分級(epitope bin)之示意圖。分級 5 mAb 阻斷 PD-L1/PD-1 相互作用，而分級 1 至分級 4 內之 mAb 未阻斷。

圖 8A 顯示相較於用 TT 刺激之 T 細胞，CD4⁺ CD45RO⁺或 CD8⁺

CD45RO⁺記憶 T 細胞上之 PD-1 表現較高（插圖，幾何平均螢光強度）。PD-1 抗體：實線；同型對照：虛線。

圖 8B 顯示 PD1B878 及 PD1B849 抑制 CMV 特異性回憶檢定中之 CMV 特異性 T 細胞之活化。該圖顯示檢定中之 T 細胞增生之平均抑制百分比(%)及 STDEV。

圖 9A 顯示 PD1B849 及 PD1B878 在存在 NK 細胞作為效應細胞之情況下誘發經活化之記憶 T 細胞的 ADCC。低海藻糖(LF)型式之抗體（PD1B849-LF 及 PD1B878-LF）展現出增強的 ADCC 活性。

圖 9B 顯示 PD1B849 及 PD1B878 在存在 PBMC 作為效應細胞之情況下誘發經活化之記憶 T 細胞的 ADCC。低海藻糖(LF)型式之抗體（PD1B849-LF 及 PD1B878-LF）展現出增強的 ADCC 活性。

圖 10A 顯示 PD1B849 及 PD1B878 之缺乏在存在 NK 細胞作為效應細胞之情況下介導表現低水準之 PD1 的靜止記憶 T 細胞中的 ADCC。低海藻糖(LF)型式之抗體（PD1B849-LF 及 PD1B878-LF）介導一些 ADCC。

圖 10B 顯示 PD1B849 及 PD1B878 之缺乏在存在 PBMC 作為效應細胞之情況下介導表現低水準之 PD1 的靜止記憶 T 細胞中的 ADCC。低海藻糖(LF)型式之抗體（PD1B849-LF 及 PD1B878-LF）介導一些 ADCC。

圖 11 顯示 PD1B849 及 PD1B878 未介導使用兔補體之經活化之 T

細胞的可測量之 CDC。OKT3：小鼠抗人類 CD3 抗體（陽性對照）；huIgG1：同型對照，muIgG2a：同型對照。

圖 12 顯示 PD1B878、PD1B1090、及 PD1B1094 未阻斷 PD-L1 結合至細胞上之 PD1。

圖 13A 顯示 PD1B505-mIgG2a 及 PD1B506-mIgG2a 防止移植物抗宿主病(GvHD)小鼠模型中之疾病發展。在第 0 天、第 4 天、第 7 天、第 11 天、第 14 天、及第 18 天將抗體以 10 mg/kg i.p.給藥，且隨時間推移記錄臨床評分。

圖 13B 顯示 PD1B505-mIgG2a 及 PD1B506-mIgG2a mAb (mIgG2a)防止 GvHD 小鼠模型中之體重減輕。在第 0 天、第 4 天、第 7 天、第 11 天、第 14 天、及第 18 天將抗體以 10 mg/kg i.p.給藥。

圖 14A 顯示 PD1B849-mIgG2a 及 PD1B878-mIgG2a 防止移植物抗宿主病(GvHD)小鼠模型中之疾病發展。在第 0 天、第 4 天、第 7 天、第 11 天、第 14 天、及第 18 天將抗體以 10 mg/kg i.p.給藥，且隨時間推移記錄臨床評分。

圖 14B 顯示 PD1B849-mIgG2a 及 PD1B878-mIgG2a 防止 GvHD 小鼠模型中之體重減輕。在第 0 天、第 4 天、第 7 天、第 11 天、第 14 天、及第 18 天將抗體以 10 mg/kg i.p.給藥。

圖 15 顯示 PD1B849-mIgG2a 及 PD1B878-mIgG2a 在 GvHD 小鼠模型中增加脾中之調控性 T 細胞(Treg)之頻率。

圖 16 顯示所選抗 PD1 抗體耗盡 T_{FH}/T_{PH} 群體。LF：低海藻糖。

【實施方式】

【0044】 所有在本說明中引用、包括但不限於專利及專利申請文件之發表文獻以引用方式全部併入本文中。

【0045】 應瞭解到，本文中所使用的用語僅出於描述實施例之目的，且不意欲為限制性。除非另有定義，否則本文使用之所有技術及科學用語，均與具有本發明有關技藝之通常知識者所一般了解之意義相同。

【0046】 雖然任何類似或等效於本文中所述者之方法及材料可用於測試本發明之實務中，本文中仍描述例示性材料及方法。在描述及請求本發明時，將使用下列用語。

【0047】 本文及申請專利範圍中所使用之單數形式「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱，除非上下文另有明確說明。

【0048】 除非上下文清楚地作出其他要求，否則整篇說明書及申請專利範圍中之用字「包含(comprise/comprising)」及類似者應被解讀為涵括性意義，此係相對於排他性或窮舉性意義；亦即，「包括但不限於(including, but not limited to)」之意義。

【0049】 「特異性結合(specifically bind/specific binding)」或「結合(bind)」係指抗體以比對其他抗原或表位更大的親和力結合至抗原或抗原內之表位。一般而言，抗體以下列平衡解離常數(K_D)結合至抗原或抗原內之表位：約 1×10^{-7} M 或更小，例如約 1×10^{-8} M 或更小、約 1×10^{-9} M 或更小、約 1×10^{-10} M 或更小、約 1×10^{-11} M 或更小、或約 1×10^{-12} M 或更小，一般以小於其結合至非特異性抗原（例

如 BSA、酪蛋白) 之 K_D 至少一百倍的 K_D 結合。 K_D 可使用標準程序來測量。然而，特異性結合至抗原或抗原內之表位的抗體可能對於其他相關抗原具有交叉反應性，例如對於來自其他物種（諸如人類或猴）的相同抗原（同源物(homolog)）具有交叉反應性，該等猴例如食蟹獼猴 (*Macaca fascicularis* (cynomolgus, cyno))、黑猩猩 (*Pan troglodytes* (chimpanzee, chimp))、或狢 (*Callithrix jacchus* (common marmoset, marmoset))。當單特異性抗體特異性結合一種抗原或一種表位時，雙特異性抗體特異性結合二種不同的抗原或二種不同的表位。

【0050】 「促效劑(agonist)」或「促效性(agonistic)」係指在結合至 PD-1 時誘導由 PD-1 配體 PD-L1 誘導之至少一種生物活性的抗體。當該至少一種生物活性比起在該促效劑不存在下（即陰性對照）被誘導增加至少約 20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或 100%時，或當該誘導相較於該促效劑不存在下的誘導為統計上顯著的時，該抗體為促效劑。由 PD-L1 結合至 PD-1 誘導之一般生物活性為抑制抗原特異性 $CD4^+$ 及/或 $CD8^+$ T 細胞，導致免疫反應之抑制。

【0051】 PD-1 係指人類計畫性細胞死亡蛋白 1 (PD-1)。PD-1 亦稱為 CD279 或 PDCD1。成熟人類 PD-1 之胺基酸序列（無訊息序列）係顯示於 SEQ ID NO: 131。在 SEQ ID NO: 1 中，胞外域涵蓋殘基 1 至 150，跨膜域涵蓋殘基 151 至 171，且胞質域涵蓋殘基 172 至 268。在整篇說明書中，「人類 PD-1 之胞外域(the extracellular domain of human PD-1)」或「huPD1-ECD」係指具有 SEQ ID NO: 1 之殘基 1

至 150 之胺基酸序列的蛋白質。

【0052】 「抗體(antibody)」係以廣義的方式意指，且包括免疫球蛋白分子，其屬於任何類別，IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM，或子類別 IgA₁、IgA₂、IgG₁、IgG₂、IgG₃、及 IgG₄，且包括 kappa (κ)及 lambda (λ)輕鏈中任一者。「抗體(antibody)」包括單株抗體、全長抗體、抗原結合片段、雙特異性或多特異性抗體、二聚體、四聚體或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗體、及任何其他包含具有所需特異性之抗原結合片段的免疫球蛋白分子之修飾組態。「全長抗體(full length antibody)」包含藉由雙硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)以及其多聚體（例如 IgM）。各重鏈包含重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區（包含域 CH1、鉸鏈、CH2、及 CH3）。每條輕鏈包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。VH 及 VL 可進一步細分成散佈於架構區(FR)的多個高變區，其被稱為互補決定區(CDR)。每個 VH 及 VL 由三個 CDR 及四個 FR 區段組成，按照下列順序從胺基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及 FR4。

【0053】 「互補決定區(complementarity determining region, CDR)」為結合抗原之抗體區。VH 中有三個 CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3），且 VL 中有三個 CDR（LCDR1、LCDR2、LCDR3）。CDR 可使用各種描繪來定義，諸如 Kabat（Wu 等人(1970) J Exp Med 132: 211-50）（Kabat 等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991）、Chothia（Chothia 等人

(1987) J Mol Biol 196: 901-17) 、IMGT (Lefranc 等人(2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77) 、及 AbM (Martin 及 Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996) 。描述各種描繪與可變區編號之間之對應 (參見, 例如 Lefranc 等人(2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77 ; Honegger 及 Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657-70 ; 國際免疫遺傳學 (International ImMunoGeneTics, IMGT) 資料庫 ; 網路資源 , http://www_imgt_org) 。可用程式 (諸如 UCL Business PLC 之 abYsis) 可用於描繪 CDR 。本文中所使用之用語 「CDR」 、 「HCDR1」 、 「HCDR2」 、 「HCDR3」 、 「LCDR1」 、 「LCDR2」 及 「LCDR3」 包括由上述 Kabat 、 Chothia 、 IMGT 、 或 AbM 中的任何方法定義的 CDR , 除非在說明書中另有明確說明。

【0054】 「抗原結合片段(antigen binding fragment)」係指結合抗原之免疫球蛋白分子之一部分。抗原結合片段可為合成的、可酶促獲得的、或經基因工程改造之多肽，且包括 VH、VL、VH 及 VL、Fab、F(ab')₂、Fd、及 Fv 片段、由一個 VH 域或一個 VL 域所組成之域抗體(dAb)、鯊可變 IgNAR 域(shark variable IgNAR domain)、駱駝化 VH 域、由模擬抗體之 CDR (諸如 FR3-CDR3-FR4 部分、HCDR1、HCDR2、及/或 HCDR3、以及 LCDR1、LCDR2、及/或 LCDR3) 的胺基酸殘基所組成之最小識別單元。VH 及 VL 域可經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中 VH/VL 域可進行分子內配對，或者在 VH 及 VL 域係由分開之單鏈抗體建構體所表現之情況下可進行分子間配對，以形成單價抗原結合部位，諸

如單鏈 Fv (scFv)或雙價抗體(diabody)；其描述於例如國際專利公開號 WO1998/44001 、 WO1988/01649 、 WO1994/13804 、 及 WO1992/01047 中。

【0055】 「單株抗體(monoclonal antibody)」係指自實質上均一的抗體分子群體獲得之抗體，亦即，除了可能熟知之改變之外包含該群體之個別抗體係同一的，該等改變諸如從抗體重鏈移除 C 端離胺酸或轉譯後修飾，諸如胺基酸異構化或脫鹽胺化、甲硫胺酸氧化或天冬鹽胺酸或麩鹽胺酸脫鹽胺化。單株抗體一般結合一種抗原表位。雙特異性單株抗體會結合兩種不同的抗原表位。單株抗體在抗體群內可能有異源醣化。單株抗體可係單特異性或多特異性的（諸如雙特異性的）、單價、二價、或多價的。

【0056】 「經單離(isolated)」係指已自製出該分子的系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均一分子群體（諸如合成多核苷酸或蛋白質，諸如抗體）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「經單離之抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他細胞材料及/或化學物的抗體，且涵蓋經單離成更高純度的抗體，諸如 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%純度。

【0057】 「抗體(antibody)」包括使用各種技術產生之抗體，包括由經免疫動物（諸如小鼠、大鼠、兔或雞）產生或自如本文所述之噬菌體或哺乳動物展示庫識別出來之抗體。

【0058】 「人源化抗體(humanized antibody)」係指至少一個 CDR 係衍生自非人類物種且至少一個架構係衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體。人源化抗體可在架構中包括取代，所以該等架構可能不是所表現人類免疫球蛋白或人類免疫球蛋白生殖系基因序列的確切複製物。

【0059】 「人類抗體(human antibody)」係指經最佳化以在投予至人類個體時具有最小免疫反應之抗體。人類抗體之可變區係衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列。若抗體含有恆定區或恆定區的一部分，則該恆定區亦衍生自人類生殖系免疫球蛋白序列。

【0060】 若抗體之可變區係獲自使用人類生殖系免疫球蛋白基因的系統，則人類抗體包含「衍生自(derived from)」人類生殖系免疫球蛋白序列的重或輕鏈可變區。此類例示性系統為經展示在噬菌體或哺乳動物細胞上的人類免疫球蛋白基因庫、及基因轉殖非人類動物，諸如帶有人類免疫球蛋白基因位點之小鼠、大鼠、或雞。當相較於人類中表現之免疫球蛋白時，「人類抗體」一般含有胺基酸差異，這是由於用於獲得抗體及人類免疫球蛋白基因位點之系統之間的差異、引入自然發生之體細胞突變、向架構或 CDR 中刻意引入取代。「人類抗體」在胺基酸序列上與由人類生殖系免疫球蛋白序列所編碼的胺基酸序列一般具有約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%同一性。在一些情況中，「人類抗體」可含有衍生自人類架構序列分析之共有架構序列，例如如描述於 (Knappik 等人(2000))

J Mol Biol 296: 57-86) 中，或併入展示於噬菌體上之人類免疫球蛋白基因庫的合成 HCDR3，例如如描述於 (Shi 等人(2010) J Mol Biol 397: 385-96) 及國際專利公開號 WO2009/085462 中。CDR 係衍生自非人類物種的抗體不包括在「人類抗體」的定義中。

【0061】 「重組(recombinant)」係指藉由重組方式製備、表現、建立或單離的抗體及其他蛋白質。

【0062】 「表位(epitope)」係指與抗體特異性結合的抗原部分。表位經常係由分子部分 (諸如胺基酸或多醣側鏈) 之化學活性 (諸如極性、非極性、或疏水性) 表面分群(grouping)所組成，且可具有特定三維結構特性、以及特定電荷特性。表位可包含形成構形空間單元之鄰接(contiguous)及/或不鄰接(discontiguous)胺基酸。關於不鄰接表位，來自抗原線性序列之相異部分的胺基酸會透過蛋白質分子的摺疊而在 3 維空間中緊密靠近。

【0063】 「多特異性(multispecific)」係指特異性結合二或更多種不同抗原或相同抗原內二或更多個不同表位之蛋白質，諸如抗體。多特異性蛋白質可以與其他相關抗原具有交叉反應性，例如對於來自其他物種 (諸如人類或猴) 的相同抗原 (同源物(homolog)) 具有交叉反應性，該等猴例如食蟹獼猴 (*Macaca fascicularis* (cynomolgus, cyno))、黑猩猩 (*Pan troglodytes* (chimpanzee, chimp))、或狨 (*Callithrix jacchus* (common marmoset, marmoset))，或者可以結合在二或更多種不同抗原之間共有的表位。

【0064】 「雙特異性(bispecific)」係指特異性結合兩種不同抗原

或相同抗原內兩個不同表位之蛋白質，諸如抗體。雙特異性蛋白質可以與其他相關抗原具有交叉反應性，例如對於來自其他物種（諸如人類或猴）的相同抗原（同源物(homolog)）具有交叉反應性，該等猴例如食蟹獼猴(*Macaca fascicularis* (cynomolgus, cyno))、黑猩猩(*Pan troglodytes* (chimpanzee, chimp))、或狢(*Callithrix jacchus* (common marmoset, marmoset))，或者可以結合在二或更多種不同抗原之間共有的表位。

【0065】 「與...組合(in combination with)」意指將藥物或治療劑一起以混合物形式投予至個體（諸如人類），其係同時以單劑投予或以任何順序以單劑依序投予。

【0066】 「治療(treat/treatment)」係指治療性處理及疾病預防性或防治性措施兩者，其中目標係預防或減緩（減輕）非所欲的生理變化或病症。有益或所欲之臨床成果包括緩解症狀、減小疾病程度、使疾病進入穩定化（即不惡化）狀態、延緩或減慢疾病進程、改善或緩和疾病狀態、及緩解（無論部分或完全），無論可偵測或不可偵測。

「治療」亦可意指相較於未接受治療之個體之預期存活而延長存活。該等有治療需要的包括該等已具有狀況或病症的，以及該等易患有狀況或病症的，或者該等要防治狀況或病症的。

【0067】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指有效達成所欲治療成果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中誘發所欲反應的能力。有效的治療劑或治

療劑組合之例示性指標包括例如患者之幸福感改善。

【0068】 「免疫反應(immune response)」包括 T 細胞介導及/或 B 細胞介導之免疫反應。例示性免疫反應包括 T 細胞反應，例如細胞介素生產及細胞毒性。此外，用語免疫反應包括受 T 細胞活化間接影響之免疫反應，例如抗體生產（體液反應）及細胞介素反應性細胞（例如巨噬細胞）之活化。

【0069】 「下調(downmodulate/downmodulating)」係指相較於在治療或化合物不存在下之個體中之反應水準、及/或相較於其他相同但未經治療之個體中之反應水準，個體中之免疫反應水準具有可偵測的降低。

【0070】 「免疫病症(immune disorder)」係指由免疫系統之活性引起的任何疾病、病症、或疾病症狀，包括自體免疫疾病、發炎性疾病、及過敏。

【0071】 「個體(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲動物等。用語「個體」與「患者(patient)」在本文中可互換使用。

【0072】 「載體(vector)」意指在生物系統內能夠被複製或者可在此等系統之間移動的多核苷酸。載體多核苷酸一般含有作用為促進這些多核苷酸在生物系統中的複製或維持的元素，諸如複製源、多腺核苷酸化信號或選擇標記。此等生物系統的實例可包括細胞、病毒、

動物、植物、及利用能夠複製載體之生物組件的重構生物系統(reconstituted biological system)。包含載體之多核苷酸可為 DNA 或 RNA 分子或這些分子的雜交物。

【0073】 「表現載體(expression vector)」意指可在生物系統或重構生物系統中用以指引多肽轉譯的載體，該多肽係由存在於該表現載體中之多核苷酸序列所編碼。

【0074】 「多核苷酸(polynucleotide)」係指包含藉由糖-磷酸主鏈或其他等效共價化學共價連接之核苷酸鏈的合成分子。cDNA 係例示性合成多核苷酸。

【0075】 「多肽(polypeptide)」或「蛋白質(protein)」意指包含至少二個以肽鍵連接之胺基酸殘基以形成多肽的分子。少於 50 個胺基酸的小型多肽可稱為「肽(peptide)」。

【0076】 「約(about)」意指在特定值的可接受誤差範圍內，如所屬技術領域中具有通常知識者所判定，其將部分地取決於該值是如何測量或判定的，即測量系統的限制。除非在實例或說明書中的其他地方在一特定檢定、結果或實施例的上下文中另有明確說明，「約(about)」意指根據本領域的實務在一個標準偏差內，或者至多 5% 的範圍，以較大者為準。

【0077】 「樣本(sample)」係指自個體單離出的類似流體、細胞、或組織的集合，以及存在於個體內的流體、細胞、或組織。例示性樣本係生物流體（諸如血液、血清及漿膜液(serosal fluid)、血漿、淋巴液、尿液、唾液、囊液(cystic fluid)、淚滴、糞便、痰、分泌組織

及器官的黏膜分泌物、陰道分泌物)、腹水、胸膜腔、圍心腔、腹膜腔(peritoneal)、腹腔(abdominal)及其他體腔的流體、藉由支氣管灌洗(bronchial lavage)收集的流體、滑液、與個體或生物來源接觸的液體溶液(例如細胞及器官培養基,其包括細胞或器官條件培養基(conditioned medium)、灌洗液、及類似者)、組織活檢、細針穿刺、手術切除的組織、器官培養物、或細胞培養物。

【0078】 習用一字母及三字母胺基酸代碼係於本文中使用的如表1所示。

表 1.

胺基酸	三字母代碼	一字母代碼		胺基酸	三字母代碼	一字母代碼
丙胺酸	Ala	A		白胺酸	Leu	L
精胺酸	Arg	R		離胺酸	Lys	K
天冬醯胺酸	Asn	N		甲硫胺酸	Met	M
天冬胺酸	Asp	D		苯丙胺酸	Phe	F
半胱胺酸	Cys	C		脯胺酸	Pro	P
麩胺酸鹽	Gln	E		絲胺酸	Ser	S
麩醯胺酸	Glu	Q		蘇胺酸	Thr	T
甘胺酸	Gly	G		色胺酸	Trp	W
組胺酸	His	H		酪胺酸	Tyr	Y
異白胺酸	Ile	I		纈胺酸	Val	V

物質組成

【0079】 本文提供特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段、編碼本文提供之抗體之多核苷酸、載體、宿主細胞、以及製造及使用抗體之方法。抗體或其抗原結合片段可為促效性抗體。

【0080】 一些用免疫檢查點抑制劑（包括 PD-1 拮抗劑）治療之癌症患者發展出自體免疫相關之不良事件，諸如關節炎、結腸炎、或牛皮癬之症狀。解釋此觀察之一個假設為，此等患者中之自反應性 T 細胞透過 PD-1 被積極抑制，且在 PD-1 拮抗劑存在下被「解放 (unleashed)」。接著逆轉此假設是合理的，且認為在患有自體免疫疾病之患者中之「已解放之 (already-unleashed)」T 細胞很可能可透過 PD-1 連接/促效作用來抑制。

【0081】 已發現 PD-1 基因 PDCD1 中之 SNP 與多種自體免疫疾病相關，該等自體免疫疾病包括類風溼性關節炎、狼瘡、及僵直性脊椎炎（由 Zamani 等人，Cell Immunol 2016 310:27-41 概述）。雖然尚未闡明 PD-1 SNP 之功能，但此等關聯可指示 PD-1 活性減少可導致 T 細胞抑制減少，這可增加自體免疫疾病之易感性。

【0082】 需要抑制自體免疫疾病中之自體反應性 T 細胞的治療劑。PD-1⁺ T 細胞已見於患有自體免疫疾病之患者之組織中，該等自體免疫疾病包括類風溼性關節炎及休格倫氏症候群 (Sjogren's Syndrome)（Wan 等人，J Immunol 2006 177(12):8844-50。；Kobayashi 等人，J Rheumatol 2005 32(11):2156-63）。能夠促效 PD-1 之抗體可用於抑制 T 細胞增生及細胞介素釋放，以限制組織內之損傷且恢復免疫穩態。PD-1 促效劑 mAb 將靶向經活化之初始 (naïve) 及記憶 T 細胞及 B 細胞而非靜止初始及記憶 T 細胞及 B 細胞。以此方式，治療劑將抑制針對患有自體免疫疾病之患者中之自身抗原的免疫反應，而不損害對病原體之免疫記憶反應。兩種表現高水準之 PD-1、

T_{FH} 、及 T_{PH} 的 T 細胞類型促進 B 細胞反應及抗體生產 (Rao 等人, *Nature* 2017;542: 110-114)。此等細胞之頻率在由自體抗體生產驅動之自體免疫疾病中增加, 該等自體免疫疾病包括類風溼性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、及休格倫氏症候群 (Rao 等人, *Nature* 2017;542: 110-114; He 等人, *Immunity* 2013;39: 770-781; Verstappen 等人, *Arthr & Rheum* 2017;69(9): 1850-1861)。除了提供對經活化之 T 細胞之抑制, 本發明之抗體可選擇性地耗盡展現高 PD-1 表現之細胞, 諸如 T_{FH} 及 T_{PH} 細胞。

【0083】 本發明提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段。

【0084】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段, 其包含抗體 PD1B505、PD1B742、PD1B743、PD1B878、PD1B506、PD1B750、PD1B751、PD1B845、PD1B846、PD1B847、PD1B848、PD1B849、PD1B850、PD1B512、PD1B756、PD1B757、PD1B1085、PD1B1086、PD1B1087、PD1B1088、PD1B1089、PD1B1090、PD1B1091、PD1B1092、PD1B1093、PD1B1094、或 PD1B1095 中之任一者之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、及 LCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及/或 LCDR3。

【0085】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段, 其包含抗體 PD1B505、PD1B742、PD1B743、PD1B878、PD1B506、PD1B750、PD1B751、PD1B845、

PD1B846 、 PD1B847 、 PD1B848 、 PD1B849 、 PD1B850 、 PD1B512 、 PD1B756 、 PD1B757 、 PD1B1085 、 PD1B1086 、 PD1B1087 、 PD1B1088 、 PD1B1089 、 PD1B1090 、 PD1B1091 、 PD1B1092 、 PD1B1093 、 PD1B1094 、或 PD1B1095 中之任一者之重鏈可變區(VH)架構及/或輕鏈可變區(VL)架構。

【0086】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含抗體 PD1B505 、 PD1B742 、 PD1B743 、 PD1B878 、 PD1B506 、 PD1B750 、 PD1B751 、 PD1B845 、 PD1B846 、 PD1B847 、 PD1B848 、 PD1B849 、 PD1B850 、 PD1B512 、 PD1B756 、 PD1B757 、 PD1B1085 、 PD1B1086 、 PD1B1087 、 PD1B1088 、 PD1B1089 、 PD1B1090 、 PD1B1091 、 PD1B1092 、 PD1B1093 、 PD1B1094 、或 PD1B1095 中之任一者之 VH 及/或 VL。

【0087】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為促效性抗體。

【0088】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段介導 PD-1 表現細胞之 ADCC。

【0089】 在一些實施例中，PD-1 表現細胞為經活化之記憶 T 細胞、濾泡輔助性 T 細胞(T_{FH})、或外周輔助性 T 細胞(T_{PH})、或其任何組合。T_{FH} 細胞可被識別為：活，CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5+/ICOS+PD1+；

T_{PH} 細胞可被識別為：活，CD19-CD56-

/CD4⁺CD45RO⁺/HLADR⁺/CXCR5⁻/ICOS⁺PD1⁺；T_{FH}/T_{PH} 細胞之組合可被識別為：活，CD19-CD56⁻/CD4⁺CD45RO⁺/HLADR⁺/ICOS⁺PD1⁺。記憶 T 細胞可被識別為 CD4⁺ CD45RO⁺或 CD8⁺ CD45RO⁺。

PD1B505 譜系抗體

【0090】 mAb PD1B505、PD1B742、PD1B743、PD1B878、PD1B1085、PD1B1086、PD1B1087、PD1B1088、PD1B1089、PD1B1090、PD1B1091、PD1B1092、PD1B1093、PD1B1094、或 PD1B1095 為 PD1B505 mAb 譜系之例示性抗體。此等 mAb 具有相同的 CDR 區，除了一些抗體在 HCDR2 中具有一個胺基酸差異且在 LCDR1 中具有一或兩個胺基酸差異。VH 區同一性係介於 82 至 100% 之間，且 VL 區同一性係介於 78 至 100% 之間。PD1B505 譜系 mAb 為配體非阻斷性的。

【0091】 譜系之特徵在於分別為 SEQ ID NO: 2、165、4、166、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3，及在於 SEQ ID NO: 118 之 VH 屬序列、及 SEQ ID NO: 119 之 VL 屬序列。

SEQ ID NO: 165 (HCDR2 屬)

WINIETGXPT；

其中 X 為 E、Y、H、或 W。

SEQ ID NO: 166 (LCDR1 屬)

TASSSX₁X₂SSYLH ;

其中

X₁ 為 V 或 F ; 且

X₂ 為 S 或 P 。

【0092】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、165、4、166、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。

【0093】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 3、145、146、或 147 之 HCDR2 及 /或 SEQ ID NO: 5、148、或 149 之 LCDR1。

【0094】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段具有下列性質之一、二、三、四、或五者：

不阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，其中阻斷之缺乏係如實例 1 中所述藉由該抗體不能抑制 PD-L1 表現細胞及 PD-1 表現細胞之叢聚來測量；

以約 5×10^{-8} M 或更小之平衡解離常數(K_D)結合 PD-1，其中該 K_D 係使用 ProteOn XPR36 系統在 +25°C 測量；

以約 3×10^4 1/Ms 或更大之締合常數(k_a)結合 PD-1，其中該 k_a 係使用 ProteOn XPR36 系統在 +25°C 測量；

以約 3×10^{-3} 1/s 或更小之解離常數(k_d)結合 PD-1，其中該 k_d 係使用 ProteOn XPR36 系統在 +25°C 測量；或

抑制抗原特異性 T 細胞之增生；其中增生係在 CMV-PBMC 檢定中評定。

【0095】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV7-4-1*1 之 VH 架構(SEQ ID NO: 125)。

【0096】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGKV3D-20*1 之 VL 架構(SEQ ID NO: 126)。

【0097】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV7-4-1*1 之 VH 架構(SEQ ID NO: 125)、及衍生自 IGKV3D-20*1 之 VL 架構(SEQ ID NO: 126)。

SEQ ID NO: 125 IGHV7-4-1*1

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTSYAMNWVRQAPGQG
LEWMGWINTNTGNPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAE
DTAVYYCAR

SEQ ID NO: 126 IGKV3D-20*1

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGASQSVSSSYLAWYQQKPG LAPRL
LIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGS
SP

【0098】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 118 之重鏈可變區(VH)。SEQ ID NO: 118 為 PD1B505 譜系 mAb 之 VH 屬序列。

【0099】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或

其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 119 之輕鏈可變區(VL)。SEQ ID NO: 118 為 PD1B505 譜系 mAb 之 VL 屬序列。

【0100】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 118 之 VH、及 SEQ ID NO: 119 之 VL。CDR 係以粗體顯示於 SEQ ID NO: 118 及 SEQ ID NO: 119 中。

SEQ ID NO: 118 (PD1B505 譜系 VH 屬)

X₁VQLX₂X₃SGX₄ELKKPGX₅X₆VKX₇SCKASGYTFTDYS**MHWV**X₈
 QAPGX₉GLX₁₀WMGWINIETGX₁₁**PTYAX**₁₂X₁₃FX₁₄GRFX₁₅FSLX₁₆T
 SX₁₇STAYLQIX₁₈X₁₉LKX₂₀EDTAX₂₁YFCARDYYGTYFYAM**DYWG**
 QGT**X**₂₂X₂₃TVSS；其中

X₁ 為 D 或 Q；

X₂ 為 Q 或 V；

X₃ 為 E 或 Q；

X₄ 為 P 或 S；

X₅ 為 E 或 A；

X₆ 為 T 或 S；

X₇ 為 I 或 V；

X₈ 為 K 或 R；

X₉ 為 K 或 Q；

X₁₀ 為 K 或 E；

X₁₁ 為 E、Y、H、或 W；

X₁₂ 為 D 或 Q；

X₁₃ 為 D 或 G；

X₁₄ 為 K 或 T；

X₁₅ 為 A 或 V；

X₁₆ 為 E 或 D；

X₁₇ 為 A 或 V；

X₁₈ 為 N、C、或 S；

X₁₉ 為 N 或 S；

X₂₀ 為 N 或 A；

X₂₁ 為 T 或 V；

X₂₂ 為 T 或 L；或

X₂₃ 為 L 或 V。

SEQ ID NO: 119 (PD1B505 譜系 VL 屬)

X₁IVLTQSPAX₂X₃SX₄SX₅GERX₆TX₇X₈CTASSSX₉X₁₀SSYLHWYQQ
KPGX₁₁X₁₂PX₁₃LX₁₄IYSTSNLASGX₁₅PX₁₆RFSGSGSGTX₁₇X₁₈X₁₉LT
ISX₂₀X₂₁EX₂₂EDX₂₃AX₂₄YYCH QYHRSPLTFGX₂₅GTKLEX₂₆K；其

中

X₁ 為 Q 或 E；

X₂ 為 I 或 T；

X₃ 為 M 或 L；

X_4 為 A 或 L ；

X_5 為 L 或 P ；

X_6 為 V 或 A ；

X_7 為 M 或 L ；

X_8 為 T 或 S ；

X_9 為 V 或 F ；

X_{10} 為 S 或 P ；

X_{11} 為 S 或 L ；

X_{12} 為 S 或 A ；

X_{13} 為 K 或 R ；

X_{14} 為 W 或 L ；

X_{15} 為 V 或 I ；

X_{16} 為 A 或 D ；

X_{17} 為 S 或 D ；

X_{18} 為 Y 或 F ；

X_{19} 為 S 或 T ；

X_{20} 為 S 或 R ；

X_{21} 為 M 或 L ；

X_{22} 為 A 或 P ；

X_{23} 為 A 或 F ；

X_{24} 為 T 或 V ；

X_{25} 為 A 或 Q ； 且

X₂₆ 為 L 或 I。

【0101】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 8、9、10、140、141、或 142 之 VH。

【0102】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 14、15、16、143、或 144 之 VL。

在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 8、9、10、140、141、或 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 14、15、16、143、或 144 之 VL。

【0103】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。

【0104】 在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 8、9、或 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 14、15、或 16 之 VL。

【0105】 在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 20、21、或 22 之重鏈(HC)、及 SEQ ID NO: 26、27、或 28 之輕鏈(LC)。

【0106】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿

主病中使用。

【0107】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0108】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、5、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0109】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 HC、及

SEQ ID NO: 153 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0110】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 22 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0111】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0112】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。

在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0113】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、148、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 153 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0114】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、145、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 150 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0115】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或

其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、146、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 151 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0116】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、147、4、149、6、及 7 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 154 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0117】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為促效性抗體。

【0118】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與包含下列之抗體或抗原結合片段競爭結合至 PD-1：

SEQ ID NO: 8 之 VH、及 SEQ ID NO: 14 之 VL；

SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 15 之 VL；

SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；或
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。

【0119】 本發明亦在本文中提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合由包含下列之抗體結合之相同表位：

SEQ ID NO: 8 之 VH、及 SEQ ID NO: 14 之 VL；
 SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 15 之 VL；
 SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；或
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL。

【0120】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段的 VH 及 VL、或 HC 及 LC 係由包含下列多核苷酸序列之多核苷酸編碼：

分別為 SEQ ID NO: 11 及 17；
 分別為 SEQ ID NO: 12 及 18；
 分別為 SEQ ID NO: 12 及 19；
 分別為 SEQ ID NO: 13 及 19；
 分別為 SEQ ID NO: 23 及 29；
 分別為 SEQ ID NO: 24 及 30；
 分別為 SEQ ID NO: 24 及 31；
 分別為 SEQ ID NO: 25 及 31；
 分別為 SEQ ID NO: 132 及 133；或
 分別為 SEQ ID NO: 134 及 135；

分別為 SEQ ID NO: 155 及 19 ;
分別為 SEQ ID NO: 156 及 19 ;
分別為 SEQ ID NO: 157 及 19 ;
分別為 SEQ ID NO: 13 及 158 ;
分別為 SEQ ID NO: 13 及 159 ;
分別為 SEQ ID NO: 155 及 158 ;
分別為 SEQ ID NO: 156 及 158 ;
分別為 SEQ ID NO: 157 及 158 ;
分別為 SEQ ID NO: 155 及 159 ;
分別為 SEQ ID NO: 156 及 159 ;
分別為 SEQ ID NO: 157 及 159 ;
分別為 SEQ ID NO: 160 及 31 ;
分別為 SEQ ID NO: 161 及 31 ;
分別為 SEQ ID NO: 162 及 31 ;
分別為 SEQ ID NO: 25 及 163 ;
分別為 SEQ ID NO: 25 及 164 ;
分別為 SEQ ID NO: 160 及 163 ;
分別為 SEQ ID NO: 161 及 163 ;
分別為 SEQ ID NO: 162 及 163 ;
分別為 SEQ ID NO: 160 及 164 ;
分別為 SEQ ID NO: 161 及 164 ; 或
分別為 SEQ ID NO: 162 及 164 。

PD1B506 譜系抗體

【0121】 mAb PD1B506、PD1B750、PD1B751、PD1B845、PD1B846、PD1B847、PD1B848、PD1B849、及 PD1B850 為 PD1B506 mAb 譜系之例示性抗體。此等 mAb 具有相同的 HCDR1、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3、以及變異體 HCDR2。VH 區同一性係介於 80 至 100%之間，且 VL 區同一性為約 98%。PD1B506 譜系 mAb 為配體阻斷性的。譜系之特徵在於分別為 SEQ ID NO: 32、124、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3，及在於 SEQ ID NO: 120 之 VH 屬序列、及 SEQ ID NO: 121 之 VL 屬序列。

【0122】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、124、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3。

SEQ ID NO: 124 (PD1B506 譜系 HCDR2 屬)

EINPNX₁X₂GIN；其中

X₁ 為 N、D、Q、K、或 E；且

X₂ 為 G、A、或 I。

【0123】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 33、34、35、36、37、38、或 39 之 HCDR2。

【0124】 在一些實施例中，本文提供之抗體或其抗原結合片段具有下列性質之一、二、三、四、或五者：

阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，其中阻斷係如實例 1 中所述藉由該抗體抑制 PD-L1 表現細胞及 PD-1 表現細胞之叢聚之能力來測量；

以約 5×10^{-8} M 或更小之平衡解離常數(K_D)結合 PD-1，其中該 K_D 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；

以約 4×10^5 1/Ms 或更大之締合常數(k_a)結合 PD-1，其中該 k_a 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；

以約 1×10^{-2} 1/s 或更小之解離常數(k_d)結合 PD-1，其中該 k_d 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；或

抑制抗原特異性 T 細胞之增生；其中增生係如實例 1 中所述在 CMV-PBMC 檢定中評定。

【0125】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV1-2*02 之 VH 架構(SEQ ID NO: 127)。

【0126】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGKV1D-16*1 之 VL 架構(SEQ ID NO: 128)。

【0127】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV1-2*02 之 VH 架構(SEQ ID NO: 127)、及衍生自 IG IGKV1D-16*1 之 VL 架構(SEQ ID NO: 128)。

SEQ ID NO: 127 IGHV1-2*02

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQ

GLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS
DDTAVYYCAR

SEQ ID NO: 128 IGKV1D-16*1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKS
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNS
YP

【0128】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 120 之重鏈可變區(VH)。SEQ ID NO: 120 為 PD1B506 譜系 mAb 之 VH 屬序列。

【0129】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 121 之輕鏈可變區(VL)。SEQ ID NO: 121 為 PD1B506 譜系 mAb 之 VL 屬序列。

【0130】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 120 之 VH、及 SEQ ID NO: 121 之 VL。CDR 在 SEQ ID NO: 120 及 SEQ ID NO: 121 中為粗體。

SEQ ID NO: 120 (PD1B506 譜系 VH 屬)

QVQLX₁QX₂GAEX₃X₄KPGASVKX₅SCKASGYTFTTYWMHWVX₆Q
X₇PGQGLEWX₈GEINPNX₉X₁₀**GINY**
X₁₁X₁₂KFX₁₃X₁₄X₁₅X₁₆TLTVDKSX₁₇STAYMX₁₈LSX₁₉LX₂₀SX₂₁D
X₂₂AVYYCTID**YYDY**GGYWGQGTX₂₃X₂₄TVSS；其中

X₁ 為 Q 或 V；

X_2 為 S 或 P ；

X_3 為 L 或 V ；

X_4 為 V 或 K ；

X_5 為 L 或 V ；

X_6 為 K 或 R ；

X_7 為 R 或 A ；

X_8 為 I 或 M ；

X_9 為 N、D、Q、K、或 E ；

X_{10} 為 G、A、或 I ；

X_{11} 為 N 或 A ；

X_{12} 為 E 或 Q ；

X_{13} 為 K 或 Q ；

X_{14} 為 K 或 G ；

X_{15} 為 K 或 R

X_{16} 為 A 或 V ；

X_{17} 為 S 或 I ；

X_{18} 為 Q 或 E ；

X_{19} 為 S 或 R ；

X_{20} 為 T 或 R ；

X_{21} 為 E 或 D ；

X_{22} 為 S 或 T ；

X_{23} 為 T 或 L ； 且

X_{24} 為 L 或 V。

SEQ ID NO: 121 (PD1B506 譜系 VL 屬)

DIX₁MTQSX₂X₃X₄X₅SX₆SVX₇DRVX₈X₉TCKASQNVGTNVAWYQQ
KPX₁₀X₁₁X₁₂PKX₁₃LIYSASYRYSX₁₄RFX₁₅GSGSGTDFTLTIX₁₆
X₁₇X₁₈QX₁₉EDX₂₀AX₂₁YX₂₂CQQYNIYPYTFGX₂₃GTKLEX₂₄K；其中

X_1 為 V 或 Q；

X_2 為 Q 或 P；

X_3 為 K 或 S；

X_4 為 F 或 S；

X_5 為 M 或 L；

X_6 為 T 或 A；

X_7 為 R 或 G；

X_8 為 S 或 T；

X_9 為 V 或 I；

X_{10} 為 G 或 E；

X_{11} 為 Q 或 K；

X_{12} 為 S 或 A；

X_{13} 為 A 或 S；

X_{14} 為 D 或 S；

X_{15} 為 T 或 S；

X_{16} 為 T 或 S；

X_{17} 為 N 或 S ；

X_{18} 為 V 或 L ；

X_{19} 為 S 或 P ；

X_{20} 為 L 或 F ；

X_{21} 為 E 或 T ；

X_{22} 為 F 或 Y ；

X_{23} 為 S 或 Q ；且

X_{24} 為 M 或 I 。

【0131】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、或 51 之 VH。

【0132】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL。

【0133】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、或 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL。

【0134】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、33、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 44 或 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 66 或 67 之 HC、及 SEQ ID NO: 82、83、或 84

之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0135】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、34、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 68 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0136】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、35、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 69 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0137】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、36、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 48 之 VH、及

SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 70 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0138】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、37、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 71 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0139】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、38、40、41、42、及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 72 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0140】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 32、39、40、41、42、

及 43 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 73 之 HC、及 SEQ ID NO: 83 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0141】 在一些實施例中，抗體為促效性抗體。

【0142】 本發明亦在本文中提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與包含下列之抗體或抗原結合片段競爭結合至 PD-1：

SEQ ID NO: 44 之 VH、及 SEQ ID NO: 60 之 VL；
SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 62 之 VL；
SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；或
SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。

【0143】 本發明亦在本文中提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合由包含下列之抗體結合之相同表位：

SEQ ID NO: 44 之 VH、及 SEQ ID NO: 60 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 62 之 VL；
 SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；或
 SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL。

【0144】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段之 VH 及 VL、或 HC 及 LC 係由包含下列多核苷酸序列之多核苷酸編碼：

分別為 SEQ ID NO: 52 及 63；
 分別為 SEQ ID NO: 53 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 53 及 65；
 分別為 SEQ ID NO: 54 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 55 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 56 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 57 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 58 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 59 及 64；
 分別為 SEQ ID NO: 74 及 85；

分別為 SEQ ID NO: 75 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 75 及 87；

分別為 SEQ ID NO: 76 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 77 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 78 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 79 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 80 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 81 及 86；

分別為 SEQ ID NO: 136 及 137；或

分別為 SEQ ID NO: 138 及 139。

PD1B512 譜系抗體

【0145】 mAb PD1B505、PD1B756、及 PD1B757 為 PD1B512 mAb 譜系之例示性抗體。此等 mAb 具有相同的 CDR 區，其中 VH 區同一性為約 84%，且 VL 區同一性介於 90 至 99%之間。PD1B512 譜系 mAb 為配體非阻斷性的。譜系之特徵在於分別為 SEQ ID NO: 88、89、90、91、92、及 93 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3，及在於 SEQ ID NO: 122 之 VH 屬序列、及 SEQ ID NO: 123 之 VL 屬序列。

【0146】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 88、89、90、91、92、及 93 之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及

LCDR3。

【0147】 在一些實施例中，該抗體或其抗原結合片段不阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，其中阻斷之缺乏係如實例 1 中所述藉由該抗體不能抑制 PD-L1 表現細胞及 PD-1 表現細胞之叢聚來測量。

【0148】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV2-5*04 之 VH 架構(SEQ ID NO: 129)。

【0149】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGKV2-28*01 之 VL 架構(SEQ ID NO: 130)。

【0150】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含衍生自 IGHV2-5*04 之 VH 架構(SEQ ID NO: 129)、及衍生自 IGKV2-28*01 之 VL 架構(SEQ ID NO: 130)。

SEQ ID NO: 129 IGHV2-5*04

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKAL
EWLALIIYWNDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMNMDPVD
GTYYCV

SEQ ID NO: 130 IGKV2-28*01

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLSNGYNYLDWYLQKPG
QSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY

CMQALQTP

【0151】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 122 之重鏈可變區(VH)。SEQ ID NO: 122 為 PD1B512 譜系 mAb 之 VH 屬序列。

【0152】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 123 之輕鏈可變區(VL)。SEQ ID NO: 123 為 PD1B512 譜系 mAb 之 VL 屬序列。

【0153】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 122 之 VH、及 SEQ ID NO: 123 之 VL。CDR 在 SEQ ID NO: 122 及 SEQ ID NO: 123 中為粗體。

SEQ ID NO: 122 (PD1B112 譜系 VH 屬)

QX₁TLKESGPX₂LX₃X₄PX₅QTLX₆LTCX₇FSGFSLSTSGMGVSWIRQ
PX₈GKX₉LEWLAHIYWDDDKRYX₁₀PSLKSRLTIX₁₁KDTSX₁₂NQVX
₁₃LX₁₄X₁₅TX₁₆X₁₇DX₁₈X₁₉DTGTYYCVRKGYDYGYVMDYWGQG
TX₂₀VTVSS，其中

X₁ 為 V 或 I；

X₂ 為 G 或 T；

X₃ 為 L 或 V；

X₄ 為 Q 或 K；

X₅ 為 S 或 T；

X₆ 為 S 或 T；

X_7 為 S 或 T ;
 X_8 為 S 或 P ;
 X_9 為 G 或 A ;
 X_{10} 為 N 或 S ;
 X_{11} 為 S 或 T ;
 X_{12} 為 S 或 K ;
 X_{13} 為 F 或 V ;
 X_{14} 為 K 或 T ;
 X_{15} 為 I 或 M ;
 X_{16} 為 S 或 N ;
 X_{17} 為 V 或 M ;
 X_{18} 為 T 或 P ;
 X_{19} 為 A 或 V ; 且
 X_{20} 為 T 或 L 。

SEQ ID NO: 123 (PD1B112 譜系 VL 屬)

DIVMTQ X_1 X_2 LS X_3 PVT X_4 G X_5 X_6 ASISCRSSKSL X_7 HSNGITYLNWY
 LQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFS X_8 SGSGTDFTL X_9 ISRVEAE
 DVG X_{10} VYYCAQNLELPLTFG X_{11} GTK X_{12} EX X_{13} K，其中

X_1 為 A 或 S ;
 X_2 為 A 或 P ;
 X_3 為 N 或 L ;

X₄ 為 L 或 P ；

X₅ 為 T 或 E ；

X₆ 為 S 或 P ；

X₇ 為 S 或 G ；

X₈ 為 R 或 K ；

X₉ 為 S 或 G ；

X₁₀ 為 L 或 V ； 且

X₁₁ 為 M 或 I 。

【0154】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 94 或 95 之 VH 。

【0155】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 98、99、或 100 之 VL 。

【0156】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 94 或 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 98、99、或 100 之 VL 。

【0157】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含 SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 104 之 HC、及 SEQ ID NO: 108 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0158】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體

或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 105 之 HC、及 SEQ ID NO: 109 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0159】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。在一些實施例中，該抗體包含 SEQ ID NO: 105 之 HC、及 SEQ ID NO: 110 之 LC。亦提供該抗體以在療法中使用，諸如在治療免疫病症、類風溼性關節炎、狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、或移植物抗宿主病中使用。

【0160】 在一些實施例中，抗體為促效性抗體。

【0161】 本發明亦在本文中提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與包含下列之抗體或抗原結合片段競爭結合至 PD-1：

SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL；

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL；或

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。

【0162】 本發明亦在本文中提供一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體結合由包含下列之抗體結合之相同表位：

SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL；

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL；或

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。

【0163】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段的 VH 及 VL、或 HC 及 LC 係由包含下列多核苷酸序列之多核苷酸編碼：

分別為 SEQ ID NO: 96 及 101；

分別為 SEQ ID NO: 97 及 102；

分別為 SEQ ID NO: 97 及 103；

分別為 SEQ ID NO: 106 及 111；

分別為 SEQ ID NO: 107 及 112；或

分別為 SEQ ID NO: 107 及 113。

同源抗體及具有保守突變之抗體

【0164】 本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段之變異體係在本發明之範疇內。例如，變異體可在 VH 及/或 VL 中包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、或 29 個胺基酸取代，只要當相較於親本抗體時該等變異體抗體保持或改善功能性質。在一些實施例中，與本發明之 VH 及/或 VL 胺基酸序列之序列同一性可為約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99%。在一些實施例中，變異係在架構區中。在一些實施例

中，變異體係由保守取代產生。

【0165】 例如，PD1B505 譜系抗體可包含 VH 殘基位置 1、5、6、9、16、17、20、38、43、46、57、62、63、65、69、73、76、84、85、88、93、116、及/或 117（根據 SEQ ID NO: 8 之殘基編號）處及 VL 殘基位置 1、10、11、13、15、19、21、22、29、30、43、44、46、48、59、61、71、72、73、78、79、81、84、86、101、及/或 107（根據 SEQ ID NO: 14 之殘基編號）處之取代。PD1B506 譜系抗體可包含 VH 殘基位置 5、7、11、12、20、38、40、48、55、56、61、62、65、66、67、68、76、82、85、87、89、91、112、及/或 113（根據 SEQ ID NO: 44 之殘基編號）處及 VL 殘基位置 3、8、9、10、11、13、16、20、21、41、42、43、46、60、63、76、77、78、80、83、85、87、100、及/或 106（根據 SEQ ID NO: 60 之殘基編號）處之取代。PD1B512 譜系抗體可包含 VH 殘基位置 2、10、12、13、15、19、23、43、46、62、72、77、81、83、84、86、87、89、90、及/或 117 處及 VL 殘基位置 7、8、11、15、17、18、69、79、105、109、及/或 111 處之取代。保守取代可在任何指示位置處進行，且在本文所述之檢定中測試所得變異體抗體之所欲特性。替代地，一種譜系 mAb 中之取代可在指示位置處藉由用存在於該譜系內之其他抗體中之特定位置處的對應胺基酸取代來進行。

【0166】 亦提供特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段，其包含與下列具有至少 80%同一性之 VH 就及 VL：

SEQ ID NO: 8 之 VH、及 SEQ ID NO: 14 之 VL；

SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 15 之 VL；
 SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 44 之 VH、及 SEQ ID NO: 60 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 62 之 VL；
 SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；

SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；

SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL；

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL；或

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。

【0167】 在一些實施例中，同一性為 85%。在一些實施例中，同一性為 90%。在一些實施例中，同一性為 91%。在一些實施例中，同一性為 91%。在一些實施例中，同一性為 92%。在一些實施例中，同一性為 93%。在一些實施例中，同一性為 94%。在一些實施例中，同一性為 94%。在一些實施例中，同一性為 96%。在一些實施例中，同一性為 97%。在一些實施例中，同一性為 98%。在一些實施例中，同一性為 99%。

【0168】 兩個序列間之同一性百分比係該等序列所共有之相同位置數目的函數（即同一性% = 相同位置數目/總位置數目× 100），並且將需要被引入以最佳比對這兩個序列之缺口(gap)數目及各缺口長度納入考慮。

【0169】 兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可以使用已被併入 ALIGN 程式（版本 2.0）中的 E. Meyers 及 W. Miller 的演算法 (*Comput Appl Biosci* 4:11-17 (1988))來判定，其使用 PAM120 權重殘基表(weight residue table)，缺口長度罰分(gap length penalty)為 12 且缺口罰分(gap penalty)為 4。此外，兩個胺基酸序列之間的同一性百分比可以使用已被併入 GCG 軟體套件（可在 http://_www_gcgc_com 取得）中之 GAP 程式的 Needleman 及 Wunsch(*J Mol Biol* 48:444-453

(1970))演算法來判定，其使用 Blossum 62 矩陣或 PAM250 矩陣，且缺口權重(gap weight)為 16、14、12、10、8、6、或 4 且長度權重(length weight)為 1、2、3、4、5、或 6。

【0170】 在一些實施例中，變異體抗體包含 CDR 區之任一者中之一或兩個保守取代，其中該抗體保持親本抗體之所欲功能性質。

【0171】 「保守修飾(conservative modification)」係指不會顯著影響或改變含有胺基酸修飾之抗體之結合特性的胺基酸修飾。保守修飾包括胺基酸取代、添加(addition)及缺失(deletion)。保守胺基酸取代為胺基酸被具有相似側鏈之胺基酸殘基置換的取代。具有相似側鏈之胺基酸殘基的家族已有明確界定，且包括具有以下者之胺基酸：酸性側鏈（如天冬胺酸、麩胺酸）、鹼性側鏈（如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、非極性側鏈（如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸）、不帶電極性側鏈（如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、色胺酸）、芳族側鏈（如苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸、酪胺酸）、脂族側鏈（如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸）、醯胺（如天冬醯胺酸、麩醯胺酸）、 β 分支側鏈（如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）、及含硫側鏈（半胱胺酸、甲硫胺酸）。此外，多肽中的任何天然殘基亦可經丙胺酸取代，如先前已針對丙胺酸掃描式突變誘發(alanine scanning mutagenesis)所描述者（MacLennan 等人，(1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67；Sasaki 等人，(1988) *Adv Biophys* 35:1-24）。本發明之抗體的胺基酸取代可藉由已知方法進

行，例如藉由 PCR 誘變（美國專利第 4,683,195 號）。替代地，可產生變異體庫，例如使用隨機(NNK)或非隨機密碼子（例如 DVK 密碼子），其編碼 11 種胺基酸（Ala、Cys、Asp、Glu、Gly、Lys、Asn、Arg、Ser、Tyr、Trp）。所得抗體變異體可使用本文中所述之檢定來測試其特性。

經工程改造及經修飾抗體

【0172】 本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段可進一步經工程改造以產生當相較於親本抗體時具有相似或改變性質之經修飾抗體。本發明之抗體中之 VH、VL、VH 及 VL、恆定區、重鏈架構、輕鏈架構、或任一者或全部六個 CDR 可經工程改造。

【0173】 特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段可藉由 CDR 移植來工程改造。可將本發明之抗體的一或多個 CDR 序列移植至不同的架構序列。CDR 移植可使用本文所述之方法及習知方法進行。

【0174】 可使用之架構序列可自包括生殖系抗體基因序列的公共 DNA 資料庫或公開之參考文獻獲得。例如，生殖系 DNA 及人類重鏈及輕鏈可變域基因所編碼之蛋白質序列可見於 IMGT® (the international ImMunoGeneTics information system® <http://www-igmgt.org>)。可用於置換本發明之抗體中現有架構序列的架構序列可為在 VH 或 VL 之整個長度上或在 FR1、FR2、FR3 及 FR4 之長度上與親本可變域顯示最高同一性百分比(%)的架構序列。此外，可基於 VH 及 VL、CDR1 及 CDR2 長度或相同的 LCDR1、LCDR2、LCDR3、

HCDR1 及 HCDR2 正則結構(canonical structure)進一步選擇合適的架構。可使用已知方法來選擇合適的架構，諸如美國專利第 8,748,356 號中描述的人類架構調適或美國專利第 7,709,226 號中描述的超人源化(superhumanization)。

【0175】 親本抗體及經工程改造之抗體的架構序列可經進一步修飾，例如藉由回復突變(backmutation)以恢復及/或改善所產生之抗體與抗原的結合，如例如美國專利第 6,180,370 號中所述。親本抗體或經工程改造之抗體的架構序列可進一步藉由突變架構區內（或替代地一或多個 CDR 區內）的一或多個殘基來修飾，以移除 T 細胞表位，從而降低抗體的潛在免疫原性(immunogenicity)。此方法亦稱為「去免疫化(deimmunization)」且係進一步詳細描述於美國專利公開號 US20070014796 中。

【0176】 本文提供之抗體或其抗原結合片段之 CDR 殘基可經突變以改善抗體對 PD-1 之親和力。

【0177】 本文提供之抗體或其抗原結合片段之 CDR 殘基可經突變以最小化轉譯後修飾之風險。用於脫胺(NS)、酸催化水解(DP)、異構化(DS)、或氧化(W)的推定模體(putative motif)的胺基酸殘基可被任何天然存在的胺基酸取代以誘變(mutagenize)該等模體，並且可使用本文所述之方法測試所生成之抗體的功能性及穩定性。

【0178】 經修飾以改善穩定性、選擇性、交叉反應性、親和力、免疫原性或其他所欲生物或生物物理性質的本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段係在本發明之範疇內。抗體穩定性會受

多種因素影響，包括(1)影響抗體固有穩定性之個別域的核心堆積(core packing)、(2)對 HC 及 LC 配對具有影響的蛋白質/蛋白質界面相互作用、(3)極性及帶電荷殘基之埋藏、(4)極性及帶電荷殘基之 H 鏈結網絡；及(5)在其他分子內及分子間力中之表面電荷及極性殘基分布 (Worn 等人, (2001) *J Mol Biol* 305:989-1010)。可能使結構不穩定的殘基可基於該抗體之晶體結構或者在某些情況下可藉由分子模擬來識別出來，並且殘基對於抗體穩定性之效應可藉由產生並評估在所識別之殘基中含有突變之變異體來測試。提高抗體穩定性的其中一個方式是提升熱轉移中點(thermal transition midpoint, T_m)，如由微差掃描熱量法(DSC)所測得者。通常，蛋白質之 T_m 與其穩定性相關，且與其對於在溶液中之展開(unfolding)及變性的易感性及取決於蛋白質展開之傾向的降解過程反相關 (Remmele 等人, (2000) *Biopharm* 13:36-46)。多個研究已發現配方物理穩定性 (以 DSC 測得為熱穩定性) 之排序(ranking)與以其他方法測得之物理穩定性間有關聯性 (Gupta 等人, (2003) *AAPS PharmSci* 5E8；Zhang 等人, (2004) *J Pharm Sci* 93:3076-89；Maa 等人, (1996) *Int J Pharm* 140:155-68；Bedu-Addo 等人, (2004) *Pharm Res* 21:1353-61；Remmele 等人, (1997) *Pharm Res* 15:200-8)。配方研究顯示 Fab 之 T_m 具有對於一相應 mAb 之長期物理穩定性的涵示。

抗體同型、同種異型、及 Fc 工程改造之抗體

【0179】 本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段

可屬於具有野生型或經工程改造之 Fc 的任何已知同型或同種異型。

【0180】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 IgG1 同型。

【0181】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 IgG2 同型。

【0182】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 IgG3 同型。

【0183】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 IgG4 同型。

【0184】 可藉由血流中的內源性循環羧肽酶從注射的抗體中除去 C-末端離胺酸(CTL) (Cai *et al.*, (2011) *Biotechnol Bioeng* 108:404-412)。在製造期間，藉由控制胞外 Zn^{2+} 、EDTA 或 EDTA - Fe^{3+} 的濃度可將 CTL 移除控制在小於最大水準，如美國專利公開號 US20140273092 中所述。抗體中之 CTL 含量可使用已知方法測量。

【0185】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段具有約 10%至約 90%之 C 端離胺酸含量。在一些實施例中，C 端離胺酸含量為約 20%至約 80%。在一些實施例中，C 端離胺酸含量為約 40%至約 70%。在一些實施例中，C 端離胺酸含量為約 55%至約 70%。在一些實施例中，C 端離胺酸含量為約 60%。

【0186】 治療性抗體的免疫原性與輸注反應(infusion reaction)的風險增加及治療反應的持續時間減少相關聯 (Baert 等人, (2003) *N Engl J Med* 348:602-08)。治療性抗體在宿主中誘導免疫反應的程度

可部分地由該抗體之同種異型決定(Stickler *et al.*, (2011) *Genes* 及 *Immunity* 12:213-21)。抗體同種異型與抗體恆定區序列中特定位置處的胺基酸序列變異相關。表 2 顯示所選之 IgG1、IgG2、及 IgG4 同種異型。

【0187】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 G2m(n)同種異型。

【0188】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 G2m(n-)同種異型。

【0189】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 G2m(n)/(n-)同種異型。

【0190】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 nG4m(a)同種異型。

【0191】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段為 G1m(17,1)同種異型。

表 2.

同種異型	多樣性位置的胺基酸殘基（殘基編號：EU 索引）							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-)	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A

【0192】 可對本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合

片段進行 Fc 突變，以調節抗體效應功能，諸如 ADCC、ADCP、及/或 ADCP，及/或藥物動力學性質。這可藉由將（多個）突變引入 Fc 中來達成，該（等）突變調節突變 Fc 與活化性 FcγR（FcγRI、FcγRIIa、FcγRIII）、抑制性 FcγRIIb、及/或 FcRn 之結合。

【0193】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在抗體 Fc 中包含至少一個突變。

【0194】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在 Fc 中包含一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、或十五個突變。

【0195】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在 Fc 中包含至少一個突變，該至少一個突變調節抗體與 FcRn 之結合。

【0196】 可經突變以調節抗體半衰期之 Fc 位置（例如，與 FcRn 之結合包括位置 250、252、253、254、256、257、307、376、380、428、434、及 435。可單獨或組合進行之例示性突變為突變 T250Q、M252Y、I253A、S254T、T256E、P257I、T307A、D376V、E380A、M428L、H433K、N434S、N434A、N434H、N434F、H435A、及 H435R。可進行以增加本文提供之抗體之半衰期的例示性單個或組合突變為突變 M428L/N434S、M252Y/S254T/T256E、T250Q/M428L、N434A、及 T307A/E380A/N434A。可進行以減少本文提供之抗體之半衰期的例示性單個或組合突變為突變 H435A、P257I/N434H、D376V/N434H、

M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、T308P/N434A、及 H435R。

【0197】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含突變 M252Y/S254T/T256E。

【0198】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在抗體 Fc 中包含至少一個突變，其減少該抗體與活化性 Fc γ 受體(Fc γ R)之結合、且/或降低 Fc 效應功能（諸如 C1q 結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、或吞噬作用(ADCP)）。

【0199】 可經突變以減少抗體與活化性 Fc γ R 之結合且因而降低效應功能之 Fc 位置包括位置 214、233、234、235、236、237、238、265、267、268、270、295、297、309、327、328、329、330、331、及 365。可單獨或組合進行之例示性突變為 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 中之突變 K214T、E233P、L234V、L234A、G236 缺失、V234A、F234A、L235A、G237A、P238A、P238S、D265A、S267E、H268A、H268Q、Q268A、N297A、A327Q、P329A、D270A、Q295A、V309L、A327S、L328F、A330S、及 P331S。導致具有降低之 ADCC 之抗體的例示性組合突變為下列突變：IgG1 上之 L234A/L235A、IgG2 上之 V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S、IgG4 上之 F234A/L235A、IgG4 上之 S228P/F234A/L235A、所有 Ig 同型上之 N297A、IgG2 上之 V234A/G237A、IgG1 上之 K214T/E233P/L234V/L235A/G236 缺失/A327G/P331A/D365E/L358M、IgG2 上之

H268Q/V309L/A330S/P331S、IgG1 上之 S267E/L328F、IgG1 上之 L234F/L235E/D265A、IgG1 上之 L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S、IgG4 上之 S228P/F234A/L235A/G237A/P238S、及 IgG4 上之 S228P/F234A/L235A/G236 缺失/G237A/P238S。亦可使用混成的 IgG2/4 Fc 域，諸如具有來自 IgG2 的殘基 117 至 260 及來自 IgG4 的殘基 261 至 447 的 Fc。

【0200】 導致具有降低之 CDC 之抗體的例示性突變為 K322A 突變。

【0201】 可在 IgG4 抗體中進行熟知的 S228P 突變以增強 IgG4 穩定性。

【0202】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含至少一個殘基位置 214、233、234、235、236、237、238、265、267、268、270、295、297、309、322、327、328、329、330、331、或 365 中之突變。

【0203】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含至少一個突變，其係選自由下列所組成之群組：K214T、E233P、L234V、L234A、G236 缺失、V234A、F234A、L235A、G237A、P238A、P238S、D265A、S267E、H268A、H268Q、Q268A、N297A、A327Q、P329A、D270A、Q295A、V309L、A327S、L328F、K322、A330S、及 P331S。

【0204】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結

合片段包含至少一個殘基位置 228、234、235、237、238、268、322、330、或 331 中之突變。

【0205】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 K322A 突變。

【0206】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 S228P 突變。

【0207】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在抗體 Fc 中包含至少一個突變，其增強該抗體與 Fc γ 受體 (Fc γ R) 之結合、且/或增強 Fc 效應功能（諸如 C1q 結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、及/或吞噬作用(ADCP)）。

【0208】 可經突變以增加抗體與活化性 Fc γ R 之結合且/或增強抗體效應功能之 Fc 位置包括位置 236、239、243、256、290、292、298、300、305、312、326、330、332、333、334、345、360、339、378、396、或 430（根據 EU 索引之殘基編號）。可單獨或組合進行之例示性突變為 G236A 突變、S239D 突變、F243L 突變、T256A 突變、K290A 突變、R292P 突變、S298A 突變、Y300L 突變、V305L 突變、K326A 突變、A330K 突變、I332E 突變、E333A 突變、K334A 突變、A339T 突變、及 P396L 突變。導致具有增加的 ADCC 或 ADCP 之抗體的例示性組合突變為 IgG1 上之 S239D/I332E 突變、S298A/E333A/K334A 突變、F243L/R292P/Y300L 突變、F243L/R292P/Y300L/P396L 突變、

F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L 突變、及 G236A/S239D/I332E 突變。

【0209】 可經突變以增強抗體 CDC 之 Fc 位置包括位置 267、268、324、326、333、345、及 430。可單獨地或組合進行之例示性突變為 S267E 突變、F1268F 突變、S324T 突變、K326A 突變、K326W 突變、E333A 突變、E345K 突變、E345Q 突變、E345R 突變、E345Y 突變、E430S 突變、E430F 突變、及 E430T 突變。導致具有增加的 CDC 之抗體的例示性組合突變為 IgG1 上之 K326A/E333A 突變、K326W/E333A 突變、H268F/S324T 突變、S267E/H268F 突變、S267E/S324T 突變、及 S267E/H268F/S324T 突變。

【0210】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段在抗體 Fc 中包含至少一個突變，該至少一個突變增強抗體與 FcγRIIb 之結合。與 FcγRIIb 之結合增強可導致 FcγRIIb⁺ B 細胞之減弱，且/或導致抗體之叢聚及隨後之 PD-1 下游傳訊路徑之活化。

【0211】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 S267E 突變。

【0212】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 S267D 突變。

【0213】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 S267E/I332E 突變。

【0214】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 S267E/L328F 突變。

【0215】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 G236D/S267E 突變。

【0216】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 P238D/E233D/G237D/H268D/P271G/A330R 突變。

【0217】 在一些實施例中，特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段包含 P238D 突變。

【0218】 「抗體依賴性細胞毒性(antibody-dependent cellular cytotoxicity)」、「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)」、或「ADCC」是一種誘導細胞死亡的機制，其取決於抗體包覆的目標細胞與具有裂解活性的效應細胞（諸如自然殺手細胞(NK)、單核球、巨噬細胞及嗜中性球）之間經由表現在效應細胞上的 Fc γ 受體(Fc γ R)的相互作用。例如，NK 細胞表現 Fc γ RIIIa，而單核球表現 Fc γ RI、Fc γ R II 及 Fc γ RIIIa。本文提供之抗體之 ADCC 活性可使用體外檢定使用 PD-1 表現細胞作為目標細胞及 NK 細胞作為效應細胞來評定。細胞裂解可透過從裂解細胞中釋放的標記（例如放射性基質、螢光染料或天然的細胞內蛋白）來檢測。在一例示性檢定中，目標細胞係以 1 個目標細胞對 4 個效應細胞之比率使用。將目標細胞用 BATDA 預標記，並與效應細胞及測試抗體組合。將樣本培養 2 小時，且藉由測量釋放至上清液中之 BATDA 來測量細胞裂解。將數據相對於使用 0.67% Triton X-100 (Sigma Aldrich)的最大細胞毒性及在沒有任何抗體的情況下由目標細胞自發釋放的 BATDA 所判定之最小對照值正規化。

【0219】 「抗體依賴性細胞吞噬作用」 (「ADCP」) 係指一種透過吞噬細胞 (諸如巨噬細胞或樹突細胞) 內化(internalization)以消滅抗體包覆的目標細胞的機制。ADCP 可藉由使用衍生自單核球的巨噬細胞作為效應細胞並使用道迪(Daudi)細胞(ATCC® CCL-213™)或任何其他 PD-1 表現細胞作為目標細胞來評估, 該等目標細胞經工程改造以表現 GFP 或其他標記分子。在一例示性檢定中, 效應細胞: 目標細胞比可為例如 4:1。可將效應細胞與目標細胞在存在或不存在本發明之抗體的情況下一起培養 4 小時。培養後, 使用細胞剝離液(accurase)將細胞分離。巨噬細胞可用偶接螢光標記的抗 CD11b 及抗 CD14 抗體來鑑定, 且吞噬作用百分比可根據在該等 CD11⁺CD14⁺巨噬細胞中的 GFP 螢光百分比使用標準方法判定。

【0220】 「補體依賴性細胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity)」或「CDC」係指一種誘導細胞死亡的機制, 其中與目標結合之抗體的 Fc 效應域結合並活化補體成分 C1q, 其轉而活化補體級聯反應而導致目標細胞死亡。補體之活化亦可造成補體成分沉積在該目標細胞表面上, 其藉由結合白血球上的補體受體 (例如, CR3) 而促進 CDC。細胞之 CDC 可藉由例如下列步驟來測量: 將道迪細胞以 1×10^5 個細胞/孔 (50 μ L/孔) 種於 RPMI-B (補充有 1% BSA 之 RPMI) 中、在孔中添加 50 μ L 測試抗體使最終濃度在 0 至 100 μ g/mL 之間、將反應在室溫下培養 15 min、在孔中添加 11 μ L 的匯集人類血清、及將反應在 37°C 下培養 45 min。裂解細胞百分比(%)可使用標準方法以 FACS 檢定中經碘化丙啶染色的細胞%來偵測。

【0221】 抗體與 Fc γ R 或 FcRn 之結合可在經工程改造以表現各受體之細胞上使用流動式細胞測量術來評定。在一例示性結合檢定中，將每孔 2×10^5 個細胞接種於 96 孔盤中，且在 4°C 下在 BSA 染色緩衝液(BD Biosciences, San Jose, USA)中阻斷 30 min。將細胞與測試抗體在冰上在 4°C 下培養 1.5 小時。用 BSA 染色緩衝液洗滌兩次之後，將細胞與經 R-PE 標記之抗人類 IgG 二級抗體(Jackson Immunoresearch Laboratories)在 4°C 下培養 45 min。將細胞在染色緩衝液中洗滌兩次，且接著再懸浮於 150 μ L 含有 1:200 稀釋之 DRAQ7 活/死染色劑之染色緩衝液(Cell Signaling Technology, Danvers, USA)中。經染色細胞之 PE 及 DRAQ7 信號係藉由 Miltenyi MACSQuant 流式細胞儀(Miltenyi Biotec, Auburn, USA)分別使用 B2 及 B4 通道來偵測。以 DRAQ7 排除對活細胞進行閘控(gated)，且判定收集之至少 10,000 個活事件之幾何平均螢光信號。將 FlowJo 軟體(Tree Star)用於分析。將數據繪製為抗體濃度之對數對平均螢光信號。執行非線性迴歸分析。

【0222】 「增強(enhance/enhanced)」係指當相較於沒有突變之親本抗體時，本發明抗體的增強之效應功能（例如，ADCC、CDC、及/或 ADCP）或增強之與 Fc γ 受體(Fc γ R)或 FcRn 之結合，本發明抗體在 Fc 區中具有至少一個突變。「增強」可為約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多之增強、或統計上顯著的增強。

【0223】 「降低(reduce/reduced)」係指當相較於沒有突變之親

本抗體時，本發明抗體的降低之效應功能（例如，ADCC、CDC、及/或 ADCP）或降低之與 Fc γ 受體(Fc γ R)或 FcRn 之結合，本發明抗體在 Fc 區中具有至少一個突變。「降低」可為約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多之降低、或統計上顯著的降低。

【0224】 「調節(modulate)」係指當相較於沒有突變之親本抗體時，本發明抗體的增強或降低之效應功能（例如，ADCC、CDC、及/或 ADCP）、或增強或降低之與 Fc γ 受體(Fc γ R)或 FcRn 之結合，本發明抗體在 Fc 區中具有至少一個突變。

經醣基工程改造(glycoengineered)之抗體

【0225】 單株抗體誘導 ADCC 之能力可藉由工程改造其寡醣組分來增強。人類 IgG1 或 IgG3 係在 Asn297 處經 N-醣基化並且大部分聚醣係呈廣為周知之雙觸角(biantennary) G0、G0F、G1、G1F、G2 或 G2F 形式。由未經工程改造之 CHO 細胞所生產之抗體典型具有約至少 85%之聚醣海藻糖(glycan fucose)含量。自附接至 Fc 區之雙觸角複合型寡醣移除核心海藻糖經由改善 Fc γ RIIIa 結合且不改變抗原結合或 CDC 活性來增強抗體之 ADCC。此等 mAb 可使用已報導會導致成功表現相對高量去海藻糖基化(defucosylated)抗體（帶有雙觸角複合型之 Fc 寡醣）的不同方法來達成，諸如控制培養滲透壓（Konno 等人，Cytotechnology 64(:249-65, 2012)、應用變異體 CHO 系 Lec13 作為宿主細胞系（Shields 等人，*J Biol Chem* 277:26733-26740,

2002)、應用變異體 CHO 系 EB66 作為宿主細胞系 (Olivier 等人, *MAbs*;2(4): 405-415, 2010 ; PMID:20562582)、應用大鼠融合瘤細胞系 YB2/0 作為宿主細胞系 (Shinkawa 等人, *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003)、引入特異性針對 1,6-海藻糖基轉移酶(*FUT8*)基因的短小干擾 RNA (Mori 等人, *Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004)、或共表現 β -1,4-*N*-乙酰葡萄糖胺基轉移酶 III (β -1,4-*N*-acetylglucosaminyltransferase III)與高基氏 α -甘露糖苷酶 II (Golgi α -mannosidase II)或基夫鹼 (kifunensine, 一種強效 α -甘露糖苷酶 I 抑制劑) (Ferrara 等人, *J Biol Chem* 281:5032-5036, 2006 ; Ferrara 等人, *Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006 ; Xhou 等人, *Biotechnol Bioeng* 99:652-65, 2008)。

【0226】 在本文所述之一些實施例中, 本發明之抗體具有雙觸角聚醣結構, 其海藻糖含量為約介於 1%至約 15%之間, 例如約 15%、14%、13%、12%、11% 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、或 1%。在一些實施例中, 本發明之抗體具有聚醣結構, 其海藻糖含量為約 50%、40%、45%、40%、35%、30%、25%、或 20%。

【0227】 「海藻糖含量(Fucose content)」意指 Asn297 處糖鏈中海藻糖單醣的量。海藻糖的相對量係含海藻糖的結構相對於所有醣類結構的百分比。此等可藉由多種方法來表徵及定量, 例如: 1)使用經 *N*-醣苷酶 F (*N*-glycosidase F)處理之樣本 (例如錯合、雜合及寡與高甘露糖(oligo- and high-mannose)結構)的 MALDI-TOF, 如在國際專利公開號 WO2008/077546 2 中所述); 2)酶促釋放 Asn297 聚醣, 隨

後衍生化並藉由 HPLC (UPLC)以螢光檢測及/或 HPLC-MS (UPLC-MS)來檢測/定量；3)天然或還原 mAb 的完整蛋白質分析，將 Asn297 聚醣以 Endo S 或其他會在第一與第二 GlcNAc 單醣之間切割而留下連接至第一 GlcNAc 的海藻糖的酶處理或不經處理；4)藉由酶消化法 (enzymatic digestion) (例如胰蛋白酶或內肽酶 Lys-C) 將 mAb 消化成構成分肽(constituent peptide)，且隨後藉由 HPLC-MS (UPLC-MS) 分離、偵測、及定量；5)藉由以 PNGase F 在 Asn 297 處進行特異性酶促去醣化(specific enzymatic deglycosylation)以將 mAb 寡醣自 mAb 蛋白分離。因此釋放之寡醣可用螢光團標記，藉由各種互補技術分離及識別，該等技術允許：藉由基質輔助雷射脫附游離(MALDI)質譜術比較實驗質量與理論質量以精細表徵聚醣結構、藉由離子交換 HPLC (GlycoSep C)判定唾液酸化(sialylation)程度、藉由正相 HPLC (GlycoSep N)根據親水性標準分離及定量寡醣形式、及藉由高效毛細管電泳-雷射誘導螢光(HPCE-LIF)分離及定量寡醣。

【0228】 本文中所用之「低海藻糖(low fucose)」或「低海藻糖含量(low fucose content)」係指抗體之海藻糖含量為約介於 1%至 15% 之間。

【0229】 本文中所用之「正常海藻糖(Normal fucose)」或「正常海藻糖含量(normal fucose content)」係指抗體的海藻糖含量約超過 50%，一般而言約超過 80%或超過 85%。

抗獨特型抗體(anti-idiotypic antibody)

【0230】 抗獨特型抗體為特異性結合至本文所揭示之特異性結合 PD-1 之抗體的抗體。

【0231】 本發明亦提供一種特異性結合至本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體的抗獨特型抗體。

【0232】 本發明亦提供一種特異性結合至包含下列之抗體的抗獨特型抗體：

SEQ ID NO: 8 之 VH、及 SEQ ID NO: 14 之 VL；

SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 15 之 VL；

SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；

SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；

SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；

SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；

SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；

SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；

SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；

SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；

SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；

SEQ ID NO: 44 之 VH、及 SEQ ID NO: 60 之 VL；

SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 62 之 VL；
 SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL；
 SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL；或
 SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。

【0233】 抗獨特型(Id)抗體係識別抗體之抗原決定位（例如互補位(paratope)或 CDR）的抗體。Id 抗體可為抗原阻斷或非阻斷的。抗原阻斷 Id 可用於偵測樣本中的游離抗體（例如本文中所述之本發明之抗 PD-1 抗體）。非阻斷 Id 可用於檢測樣本中的總抗體（游離的、部分結合抗原的、或完全結合抗原的）。Id 抗體可藉由以正在製備抗 Id 的抗體免疫動物來製備。

【0234】 抗獨特型抗體也可用作為「免疫原(immunogen)」，以在另一動物誘導免疫反應，產生所謂的抗-抗獨特型抗體(anti-anti-Id antibody)。抗-抗獨特型的表位可與誘導該抗獨特型的原始 mAb 之表位相同。因此，藉由使用抗 mAb 的獨特型決定子之抗體，可以識別表現具相同專一性之抗體的其它殖株。抗 Id 抗體可藉由任何合適的技術

來變化（從而產生抗 Id 抗體變異體）及/或衍生化，諸如本文別處關於特異性結合 PD-1 之抗體所述之技術。

本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體的接合物

【0235】 本發明亦提供一種免疫接合物，其包含接合至異源分子之特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段。

【0236】 在一些實施例中，該異源分子為可偵測標記或細胞毒性劑。

【0237】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段，其接合至可偵測標記。

【0238】 本發明亦提供一種特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段，其接合至細胞毒性劑。

【0239】 結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段可用於將治療劑指引至 PD-1 表現細胞。過表現 PD-1 之細胞（諸如經活化之 T 細胞）可用接合至細胞毒性劑之特異性結合 PD-1 之抗體來靶向，該細胞毒性劑在 PD-1 抗體內化後殺死細胞。替代地，PD-1 表現細胞可用偶合至治療劑之 PD-1 抗體來靶向，該治療劑意欲在內化後修飾細胞功能。

【0240】 在一些實施例中，可偵測標記亦為細胞毒性劑。

【0241】 接合至可偵測標記之本文提供之特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段可用於評估多種樣本上 PD-1 之表現。

【0242】 可偵測標記包括在接合至本文提供之特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段時使得該抗體或其抗原結合片段可

經由光譜學、光化學、生物化學、免疫化學、或化學手段來偵測的組合物。

【0243】 例示性可偵測標記包括放射性同位素、磁珠、金屬珠、膠態粒子、螢光染料、電子緻密試劑、酶（例如，如通常用於 ELISA 中）、生物素、長葉毛地黃配質(digoxigenin)、半抗原、發光分子、化學發光分子、螢光染劑、螢光團、螢光淬熄劑、有色分子、放射性同位素、閃爍劑(scintillate)、卵白素、鏈黴親和素、蛋白 A、蛋白 G、抗體或其片段、多組胺酸、 Ni^{2+} 、Flag 標籤、myc 標籤、重金屬、酶、鹼性磷酸酶、過氧化酶、螢光素酶、電子供體/受體、吖啶酯(acridinium ester)、及比色基質。

【0244】 可偵測標記可自發地發射信號，諸如在可偵測標記為放射性同位素時。在其他情況下，可偵測標記由於外部場刺激而發射信號。

【0245】 例示性放射性同位素可為 γ 發射性、鄂惹發射性(Auger-emitting)、 β 發射性、 α 發射性、或正電子發射性放射性同位素。例示性放射性同位素包括 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{55}Co 、 ^{57}Co 、 ^{60}Co 、 ^{61}Cu 、 ^{62}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{72}As 、 ^{75}Br 、 ^{86}Y 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Sr 、 $^{94\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{115}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{211}At 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{223}Ra 、 ^{226}Ra 、 ^{225}Ac 、及 ^{227}Ac 。

【0246】 例示性金屬原子為原子序大於 20 之金屬，諸如鈣原子、銦原子、鈦原子、釩原子、鉻原子、錳原子、鐵原子、鈷原子、鎳原子、銅原子、鋅原子、鎘原子、銻原子、銻原子、砷原子、硒原子、溴原

[illegible]

【0247】 在一些實施例中，金屬原子可為原子序大於二十之鹼土金屬。

【0248】 在一些實施例中，金屬原子可為鑼系元素。

【0249】 在一些實施例中，金屬原子可為銅系元素。

【0250】 在一些實施例中，金屬原子可為過渡金屬。

【0251】 在一些實施例中，金屬原子可為貧金屬(poor metal)。

【0252】 在一些實施例中，金屬原子可為金原子、鉍原子、鉕原子、及釷原子。

【0253】 在一些實施例中，金屬原子可為原子序為 53（即，碘）至 83（即，鉍）之金屬。

【0254】 在一些實施例中，金屬原子可為適用於磁共振成像之原子。

【0255】 金屬原子可為呈+1、+2、或+3 氧化態形式之金屬離

子，諸如 Ba^{2+} 、 Bi^{3+} 、 Cs^{+} 、 Ca^{2+} 、 Cr^{2+} 、 Cr^{3+} 、 Cr^{6+} 、 Co^{2+} 、 Co^{3+} 、 Cu^{+} 、 Cu^{2+} 、 Cu^{3+} 、 Ga^{3+} 、 Gd^{3+} 、 Au^{+} 、 Au^{3+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} 、 F^{3+} 、 Pb^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Mn^{3+} 、 Mn^{4+} 、 Mn^{7+} 、 Hg^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Ni^{3+} 、 Ag^{+} 、 Sr^{2+} 、 Sn^{2+} 、 Sn^{4+} 、及 Zn^{2+} 。金屬原子可包含金屬氧化物，諸如氧化鐵、氧化錳、或氧化釷。

【0256】 合適染料包括任何市售可得之染料，諸如例如 5(6)-羧基螢光素、IRDye 680RD 順丁烯二醯亞胺或 IRDye 800CW、釷聚吡啶基染料、及類似者。

【0257】 合適螢光團為螢光異硫氰酸鹽(FITC)、螢光素胺基硫脲(fluorescein thiosemicarbazide)、玫瑰紅(rhodamine)、德克薩斯紅(Texas Red)、CyDye (例如，Cy3、Cy5、Cy5.5)，Alexa Fluor (例如，Alexa488、Alexa555、Alexa594；Alexa647)、近紅外(NIR) (700 至 900 nm) 螢光染料、及羧花青(carbocyanine)及胺基苯乙烯基染料。

【0258】 接合至可偵測標記的本文提供之特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段可用作顯像劑。

【0259】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段係接合至細胞毒性劑。

【0260】 在一些實施例中，細胞毒性劑為化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素 (例如細菌、真菌、植物、或動物來源之酶促活性毒素或其片段)、及/或放射性同位素 (即放射接合物)。

【0261】 在一些實施例中，細胞毒性劑為道諾黴素

(daunomycin)、多柔比星(doxorubicin)、胺甲喋呤(methotrexate)、長春地辛(vindesine)、細菌毒素諸如白喉毒素、蓖麻毒素、格爾德黴素(geldanamycin)、類美登素(maytansinoid)、或卡奇黴素(calicheamicin)。細胞毒性劑可藉由包括微管蛋白結合、DNA 結合、或拓撲異構酶抑制之機制來誘發其細胞毒性效應及細胞生長抑制效應。

【0262】 在一些實施例中，細胞毒性劑為酶促活性毒素，諸如白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈（來自綠膿桿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)）、蓖麻毒素 A 鏈、雞母珠毒蛋白 A 鏈、莫迪素(modeccin) A 鏈、 α -帚曲霉毒素(alpha-sarcin)、油桐(*Aleurites fordii*)蛋白、石竹(dianthin)蛋白、美洲商陸(*Phytolacca americana*)蛋白（PAPI、PAPII、及 PAP-S）、苦瓜(*Momordica charantia*)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crotonin)、肥皂草(*Saponaaria officinalis*)抑制劑、多花白樹毒蛋白(gelonin)、絲林黴素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)、及新月毒素(tricothecene)。

【0263】 在一些實施例中，細胞毒性劑為放射性核種，諸如 ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y 、及 ^{186}Re 。

【0264】 在一些實施例中，細胞毒性劑為尾海兔素(dolastatin)或尾海兔素肽類似物及衍生物、阿里他汀(auristatin)或單甲基阿里他汀苯丙胺酸。例示性分子係揭示於美國專利第 5,635,483 號及第 5,780,588 號中。已顯示尾海兔素及阿里他汀干擾微管動力學、GTP 水

解、以及核分裂及細胞分裂 (Woyke 等人(2001) *Antimicrob Agents and Chemother.* 45(12):3580-3584)，且具有抗癌及抗真菌活性。尾海兔素或阿里他汀藥物部分可透過肽藥物部分之 N (胺基) 端或 C (羧基) 端附接至本發明之抗體(WO02/088172)，或經由任何半胱胺酸工程改造至抗體中。

【0265】 可使用已知方法將本文提供之特異性結合 PD-1 的經分離之抗體或其抗原結合片段接合至可偵測標記。

【0266】 在一些實施例中，可偵測標記與螯合劑錯合。

【0267】 在一些實施例中，可偵測標記係經由連接子接合至本文提供之特異性結合 PD-1 抗體或其抗原結合片段。

【0268】 可使用已知方法將可偵測標記或細胞毒性部分直接或間接地連接至本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段。合適連接子為所屬技術領域中已知的，且包括例如輔基、非酚連接子 (N-琥珀醯亞胺基苯甲酸酯；十二硼酸酯之衍生物)、大環及非環狀螯合劑兩者之螯合部分，諸如 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10，四乙酸(DOTA)之衍生物、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)之衍生物、S-2-(4-異硫氰基苄基)-1,4,7-三氮雜環壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)之衍生物、及 1,4,8,11-四氮雜環十二烷-1,4,8,11-四乙酸(TETA)之衍生物、N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫醇)丙酸酯(SPDP)、亞胺基硫烷鹽(IT)、亞胺酯之雙官能衍生物 (諸如己二亞胺二甲酯鹽酸鹽(dimethyl adipimidate HCl))、活性酯 (諸如雙琥珀醯亞胺辛二酸酯)、醛 (諸如戊二醛)、雙疊氮化合物 (諸如雙(對疊氮苯甲醯基)己二胺)、雙

重氮衍生物（諸如雙(對重氮苯甲醯基)乙二胺）、二異氰酸酯（諸如甲苯 2,6-二異氰酸酯）、及雙活性氟化合物（諸如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯）、及其他螯合部分。合適肽連接子為熟知的。

【0269】 在一些實施例中，本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段經由腎清除而自血液移除。

套組

【0270】 本發明亦提供一種套組，其包含本文所揭示之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段。

【0271】 該套組可用於治療用途及用作為診斷套組。

【0272】 該套組可用於偵測樣本中 PD-1 之存在。

【0273】 在一些實施例中，該套組包含本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段、及用於偵測該抗體之試劑。該套組可包括一或多種其他元件，包括：使用說明書；其他試劑，例如標記、治療劑、或用於將抗體與標記或治療劑或放射防護組合物螯合（或偶合）的試劑；用於製備投予用抗體的裝置或其他材料；醫藥上可接受的載劑；及用於投予至個體的裝置或其他材料。

【0274】 在一些實施例中，該套組包含於容器中之本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段、及該套組之使用說明書。

【0275】 在一些實施例中，該套組中的抗體被標記。

【0276】 在一些實施例中，該套組包含特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段，其包含

SEQ ID NO: 8 之 VH、及 SEQ ID NO: 14 之 VL；
 SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 15 之 VL；
 SEQ ID NO: 9 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 10 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 143 之 VL；
 SEQ ID NO: 140 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 141 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 144 之 VL；
 SEQ ID NO: 44 之 VH、及 SEQ ID NO: 60 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 45 之 VH、及 SEQ ID NO: 62 之 VL；
 SEQ ID NO: 46 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 47 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 48 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；
 SEQ ID NO: 49 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；

SEQ ID NO: 50 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；

SEQ ID NO: 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 61 之 VL；

SEQ ID NO: 94 之 VH、及 SEQ ID NO: 98 之 VL；

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 99 之 VL；或

SEQ ID NO: 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 100 之 VL。

偵測 PD-1 之方法

【0277】 本發明亦提供一種偵測樣本中之 PD-1 之方法，其包含獲得該樣本、使該樣本與本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段接觸、及偵測該樣本中結合至 PD-1 的抗體。

【0278】 在一些實施例中，該樣本可衍生自尿液、血液、血清、血漿、唾液、腹水、循環細胞、滑液、循環細胞、非為組織相關聯之細胞（即游離細胞）、組織（例如手術切除之組織、活體組織切片（包括細針穿刺））、組織標本、及類似者。

【0279】 可使用已知方法偵測結合至 PD-1 之本發明抗體或其抗原結合片段。例示性方法包括使用螢光或化學發光標記或放射性標記直接標記該抗體，或將本發明之抗體附接至易於偵測的部分，諸如生物素、酶、或表位標籤。例示性標記及部分係鈉、¹¹¹In-DOTA、¹¹¹In-二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、山葵過氧化酶、鹼性磷酸酶及 β-半乳糖苷酶、多組胺酸（HIS 標籤）、吡啶染料、花青(cyanine)染料、螢光酮(fluorone)染料、噁唑啉(oxazin)染料、啡啉染料、玫瑰紅染料及 Alexafluor®染料。

【0280】 本發明之抗體可在多種檢定中使用以偵測樣本中之 PD-1。例示性檢定係西方墨點分析、放射免疫檢定、表面電漿共振、免疫沉澱法、平衡透析、免疫擴散法、電致化學發光(ECL)免疫檢定、免疫組織化學法、螢光活化細胞分選(FACS)或 ELISA 檢定。

產生抗體之方法

【0281】 本文提供之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合片段可使用各種技術來產生。例如，Kohler 及 Milstein 之融合瘤法可用來產生單株抗體。在該融合瘤法中，將小鼠或其他宿主動物（諸如倉鼠、大鼠、或雞）用人類及/或食蟹獼猴 PD-1 抗原（諸如 PD-1 之胞外域）來免疫，接著使用標準方法將來自經免疫動物之脾細胞與骨髓瘤細胞融合以形成融合瘤細胞。可對從單一永生化融合瘤細胞而來的群落進行篩選以生產具有所欲性質的抗體，該等所欲性質諸如結合特異性、交叉反應性或缺乏交叉反應性、抗原親和力、及功能性，諸如促效性活性。

【0282】 例示性人源化技術（包括人類受體架構選擇）包括 CDR 移植（美國專利第 5,225,539 號）、SDR 移植（美國專利第 6,818,749 號）、表面重塑(Resurfacing) (Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499)、特異性決定殘基表面重塑(Specificity Determining Residues Resurfacing)（美國專利公開號 2010/0261620）、人類架構調適（美國專利第 8,748,356 號）、或超人源化（美國專利第 7,709,226 號）。在此等方法中，親本抗體之 CDR 或 CDR 殘基子集被轉移

至人類架構上，該人類架構可基於彼等與親本架構的整體同源性、基於 CDR 長度的相似性、或正則結構(canonical structure)同一性、或其組合來選擇。

【0283】 可將人源化抗體進一步最佳化以改善其對所欲抗原的選擇性或親和力，此係由諸如在國際專利公開號 WO1090/007861 及 WO1992/22653 中所述之技術藉由併入經修改之架構支撐殘基以保存結合親和力（回復突變(backmutation)），或藉由在例如任何 CDR 引入變異以改善抗體之親和力。

【0284】 在其基因體中帶有人體免疫球蛋白(Ig)基因位點之轉基因動物（諸如，小鼠、大鼠、或雞）可用於產生針對 PD-1 之抗體，且係描述於例如美國專利第 6,150,584 號、國際專利公開號 WO1999/45962 、 國際專利公開號 WO2002/066630 、 WO2002/43478、WO2002/043478、及 WO1990/04036 中。可將此等動物中之內源性免疫球蛋白基因位點破壞或刪除，且可使用同源或非同源重組、使用轉染色體(transchromosome)、或使用袖珍基因(minigene)將至少一個完整或部分人類免疫球蛋白基因位點插入該動物基因體中。可聘用諸如 Regeneron (http://_www_regeneron_com)、Harbour Antibodies (http://_www_harbourantibodies_com)、Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (http://_www_omtinc_net)、KyMab (http://_www_kymab_com)、Trianni (http://_www.trianni_com)及 Ablexis (http://_www_ablexis_com)等公司來使用如上所述之技術提供針對所選抗原的人類抗體。

【0285】 抗體可選自噬菌體展示庫，其中噬菌體經工程改造以表現人類免疫球蛋白或其部分，諸如 Fab、單鏈抗體(scFv)、或未配對或配對抗體可變區。本發明之抗體可例如從噬菌體展示庫（表現抗體重鏈及輕鏈可變區）單離為具有噬菌體 pIX 外殼蛋白的融合蛋白質，如在 Shi 等人，(2010) *J Mol Biol* 397:385-96 及國際專利申請案公開號 WO09/085462 中所述）。該等庫可篩選出結合至人類及/或食蟹獼猴 PD-1 之噬菌體，且所得之陽性植株可經進一步表徵，將 Fab 從植株溶解產物(lysate)單離出來，且表現為全長 IgG。

【0286】 免疫性抗原(immunogenic antigen)之製備及單株抗體生產可使用任何合適技術來執行，諸如重組蛋白質生產。免疫性抗原可用經純化的蛋白質或包括全細胞或細胞或組織抽出物的蛋白質混合物之形式來投予給動物，或者抗原可由編碼前述抗原或其之一部分的核酸於該動物體內重新地(de novo)形成。

【0287】 在一些實施例中，本發明之特異性結合 PD-1 之抗體或其抗原結合部分為雙特異性抗體。

【0288】 在一些實施例中，本發明之抗體或其抗原結合部分為多特異性抗體。

【0289】 本文提供之特異性結合 PD-1 之單特異性抗體可經工程改造成雙特異性抗體，其亦涵蓋於本發明之範疇內。

【0290】 全長雙特異性抗體可例如使用在兩個單特異性二價抗體之間的 Fab 臂交換（例如半分子交換，交換一重鏈-輕鏈對）來產生，其係藉由在各半分子中的重鏈 CH3 界面引入取代以利於在體外無細胞

環境中或使用共表現使具有不同特異性的兩種抗體半分子形成異二聚體。該 Fab 臂交換反應係雙硫鍵異構化反應及 CH3 域之解離-締合的結果。親本單特異性抗體的鉸鏈區中的重鏈雙硫鍵被還原。其中一個親本單特異性抗體所生成之游離半胱胺酸與第二親本單特異性抗體分子的半胱胺酸殘基形成重鏈間雙硫鍵，同時該等親本抗體的 CH3 域藉由解離-締合而釋出及重新形成。該等 Fab 臂之 CH3 域可經工程改造以利於異二聚化而非同二聚化。所得產物係具有兩個 Fab 臂或半分子之雙特異性抗體，這兩個 Fab 臂或半分子各自結合不同表位。

【0291】 雙特異性抗體也可使用諸如下列的設計來產生：Triomab/Quadroma (Trion Pharma/Fresenius Biotech)、鈕扣結構(Knob-in-Hole) (Genentech)、CrossMAb (Roche)、及靜電誘導之 CH3 相互作用(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed)、LUZ-Y (Genentech)、鏈交換域工程改造之域體(SEEDbody) (EMD Serono)、Biclonic (Merus)、及作為 DuoBody®產物(Genmab A/S)。

【0292】 Triomab quadroma 技術可用於產生全長雙特異性抗體。Triomab 技術促進兩種親本嵌合抗體之間的 Fab 臂交換，一個親本 mAb 具有 IgG2a，且第二親本 mAb 具有大鼠 IgG2b 恆定區，從而產出嵌合雙特異性抗體。

【0293】 「鈕扣結構(knob-in-hole)」策略可用於產生全長雙特異性抗體。簡言之，在人類 IgG 中形成 CH3 域界面之選定胺基酸可在影響 CH3 域交互作用的位置處突變，以促進異二聚體形成。將具有小側鏈之胺基酸（孔）引入特異性結合第一抗原之抗體的重鏈中，並將

具有大側鏈之胺基酸（鈕）引入特異性結合第二抗原之抗體的重鏈中。在共表現這兩個抗體之後，具有「孔」之重鏈與具有「鈕」之重鏈優先交互作用而導致異二聚體形成。形成鈕和孔之例示性 CH3 取代對係（表現為第一重鏈之第一 CH3 域中的經修飾位置/第二重鏈之第二 CH3 域中的經修飾位置）：T366Y/F405A、T366W/F405W、F405W/Y407A、T394W/Y407T、T394S/Y407A、T366W/T394S、F405W/T394S 及 T366W/T366S_L368A_Y407V。

【0294】 CrossMAb 技術可用於產生全長雙特異性抗體。CrossMAb 除了利用「鈕扣結構」策略來促進 Fab 臂交換之外，尚使半臂之一中的 CH1 與 CL 域交換，以確保所生成之雙特異性抗體有正確的輕鏈配對（見例如美國專利第 8,242,247 號）。

【0295】 可使用其他的交換(cross-over)策略，藉由在雙特異性抗體中之一個或兩個臂中的重鏈與輕鏈之間或在重鏈內交換可變或恆定域（或兩者）來產生全長雙特異性抗體。此等交換包括例如 VH-CH1 與 VL-CL、VH 與 VL、CH3 與 CL、及 CH3 與 CH1，如國際專利公開號 WO2009/080254、2009/080251、WO2009/018386、及 WO2009/080252 中所述。

【0296】 可使用其他策略，諸如使用靜電相互作用促進重鏈異二聚化，其取代一個 CH3 表面之帶正電荷殘基及第二 CH3 表面之帶負電荷殘基，如在美國專利公開號 US2010/0015133；美國專利公開號 US2009/0182127；美國專利公開號 US2010/028637、或美國專利公開號 US2011/0123532 中所述。在其他策略中，異二聚化可藉由下列取

代來促進（表現為第一重鏈之第一 CH3 域中的經修飾位置/第二重鏈之第二 CH3 域中的經修飾位置）：L351Y_F405A_Y407V/T394W、T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V、T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V、L351Y_Y407A/T366A_K409F、L351Y_Y407A/T366V_K409F、Y407A/T366A_K409F 或 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W，如在美國專利公開號 2012/0149876 或美國專利公開號 US2013/0195849 中所述。

【0297】 LUZ-Y 技術可用於產生雙特異性抗體。在此技術中，將白胺酸拉鍊添加至 CH3 域的 C 末端以驅動來自親本 mAb 的異二聚體組裝，其會在純化後被移除。

【0298】 SEEDbody 技術可用於產生雙特異性抗體。SEEDbody 在其恆定域中挑選經 IgA 殘基取代的 IgG 殘基以促進異二聚化，如在美国專利第 US20070287170 號中所述。

【0299】 雙特異性抗體可在無細胞環境中體外產生，此係藉由在兩個單特異性同二聚體抗體之 CH3 區中引入非對稱突變，且在還原條件中（以讓雙硫鍵異構化）自兩個親本單特異性同二聚體抗體形成該雙特異性異二聚體抗體，其係根據描述於下列文獻中之方法：國際專利公開號 WO2011/131746。在該等方法中，第一單特異性雙價抗體及第二單特異性雙價抗體係經工程改造以在 CH3 域具有某些促進異二聚體穩定性之取代；該等抗體係在足以讓絞鏈區中之半胱胺酸進行雙硫

鍵異構化的還原條件下一起培養；從而藉由 Fab 臂交換來產生該雙特異性抗體。可使用之取代為 IgG1 抗體中一條重鏈中之 F405L、及另一條重鏈中之 K409R。在 IgG4 抗體中，一條重鏈可為在位置 405 處具有 F 且在位置 409 處具有 R 之野生型 IgG4，且另一條重鏈可具有 F405L 及 R409K 取代。培養條件可最佳地被回復為非還原性(non-reducing)。可使用之例示性還原劑係 2-巰基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(dithiothreitol, DTT)、二硫赤蘚醇(dithioerythritol, DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸及 β -巰基乙醇。舉例而言，可使用在至少 20°C 之溫度且有至少 25 mM 之 2-MEA 存在下或於至少 0.5 mM 之二硫蘇糖醇存在且在 5 至 8 之 pH 下（例如在 7.0 之 pH 下或在 7.4 之 pH 下）培養至少 90 min。

【0300】 在一些實施例中，雙特異性抗體包括重組類 IgG 雙靶向分子，其中該分子之兩側各含有至少兩種不同抗體之 Fab 片段或該 Fab 片段的一部分；IgG 融合分子，其中全長 IgG 抗體係融合至額外 Fab 片段或 Fab 片段之部分；Fc 融合分子，其中單鏈 Fv 分子或穩定化雙價抗體係融合至重鏈恆定域、Fc 區或其部分；Fab 融合分子，其中不同之 Fab 片段係融合在一起；基於 ScFv 之抗體及基於雙價抗體之抗體及重鏈抗體（例如，域抗體、奈米抗體），其中不同單鏈 Fv 分子或不同雙價抗體或不同重鏈抗體（例如，域抗體、奈米抗體）係融合至彼此或融合至另一個蛋白質或載劑分子。

【0301】 一般會使用標準方法在 DNA 水準對諸如抗體之恆定域的分子進行取代。

【0302】 本發明之抗體可經工程改造成各種熟知的抗體形式。

【0303】 例如，雙特異性 PD-1/CD3 抗體可使用本文所述之 PD-1 抗體之 VH/VL 域及公開之抗 CD3 抗體之任何 VH/VL 區來產生。

【0304】 本發明之另一實施例為雙特異性抗體，其包含結合 PD-1 之第一域及結合 CD3 之第二域。

表徵抗體之方法

促效性抗體

【0305】 由本文提供之促效性抗體誘導之一般生物活性為抑制 (inhibition) (例如，抑制(suppression)) 抗原特異性 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞。可使用各種讀數以評定本文提供之抗體之促效作用，諸如抗原特異性 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞增生降低或其干擾素 γ (IFN- γ)、IL-17、IL-2、IL-6、IL-22、IL-23、或 GM-CSF 之生產降低。在例示性檢定中，使用抗體對來自正常供體且由同種異體樹突細胞或特定抗原 (諸如破傷風類毒素或 CMV) 刺激之 T 細胞的作用。在該設置中，可藉由測量上清液細胞介素水平或 T 細胞活化標記來檢測用抗體治療的 T 細胞功能的變化。在一例示性檢定中，將經判定對 CMV 抗原為反應性之 PBMC 用作抗原特異性 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞之來源。將 1.5×10^6 個細胞/mL 或 2×10^6 個細胞/mL 之 CMV 反應性 PBMC 種於培養盤上，且將 0.1 至 0.2 $\mu\text{g/mL}$ CMV 肽添加至培養物中。CMV 肽可例如購自 JPT Technologies。將測試抗體以 10 $\mu\text{g/mL}$ 之單劑量添加，將盤培養 6 天，且藉由添加 1 μCi /孔甲基-3H-胸苷(PerkinElmer)達 6 小

時來評定細胞增生，且在各樣本中測量放射活性。替代地，使用 ELISA 或已知多重檢定測量細胞之細胞介素生產。

阻斷 PD-L1 及/或 PD 2 結合至 PD-1 之抗體

【0306】 本文提供之本發明抗體（諸如特異性結合 PD-1 之促效性抗體）可為配體阻斷性或非阻斷性的。可使用競爭檢定（諸如細胞叢聚檢定）來評定本文提供之促效性抗體阻斷配體（例如 PD-L1 或 PD-L2 或兩者）之能力。

【0307】 在例示性檢定中，將過表現 PD-1 或 PD-L1（或 PD-L2）之差異標記之 HEK 細胞以 1:1 比率混合，且定量抗體抑制 PD-1 及 PD-L1、或 PD-1 及 PD-L2 表現細胞之叢聚的能力。可將過表現人類 PD-1 之細胞用 Violet Cell Trace 染色劑來標記，且可將過表現 PD-L1 或 PD-L2 之細胞用 Far Red Cell Trace 染色劑(Life Technologies)來標記。將 PD-1 表現細胞與測試抗體混合，且在短暫培養後將 PD-L1 表現細胞添加至混合物中。將混合物培養一小時，且使用流動式細胞測量術評估雙陽性事件（例如，在 Violet Cell Trace 染色劑及 Far Rd Cell Trace 染色劑之情況下為陽性的細胞團簇）之百分比。叢聚水準係由雙陽性事件之百分比來測量，且將測試抗體存在下之叢聚百分比與陽性及陰性同型對照抗體進行比較。當相較於同型對照時，使用 p 值 ≤ 0.01 作為顯著性量度，在抗體以統計上顯著方式抑制 PD-1 及 PD-L1（或 PD-L2）表現細胞之雙陽性事件時，本文提供之抗體阻斷 PD-L1（或 PD-L2）結合至 PD-1。當抗體以統計上不顯著方式（例如

p>0.01) 抑制 PD-1 及 PD-L1 (或 PD-L2) 之雙陽性事件時, 本文提供之抗體不阻斷 PD-L1 (或 PD-L2) 結合至 PD-1。

抗體親和力測量

【0308】 抗體對人類或非人類 (諸如食蟹獼猴) PD-1 之親和力可使用任何合適方法來實驗判定。此類方法可利用 ProteOn XPR36、Biacore 3000 或 KinExA 儀器設備、ELISA 或所屬領域中具有通常知識者已知的競爭性結合檢定。如果在不同條件 (例如滲透性、pH) 下測量, 則所測得之特定抗體/ PD-1 交互作用的親和力可能會有所變化。因此, 親和力及其他結合參數 (例如 K_D 、 K_{on} 、 K_{off}) 之測量一般係以標準化條件及標準化緩衝液進行, 諸如本文在實例 1 中所述之緩衝液。所屬領域中具有通常知識者將理解, 在一般偵測極限內, 親和力測量 (例如使用 Biacore 3000 或 ProteOn 進行) 的內部誤差 (測量為標準偏差(SD)) 一般可在測量結果的 5 至 33%內。因此, 在 K_D 上下文中之用語「約(about)」反映檢定中之一般標準偏差。例如, 1×10^{-9} M 之 K_D 的一般 SD 係至多 $\pm 0.33 \times 10^{-9}$ M。

與參考抗體競爭結合至 PD-1 之抗體

【0309】 可在體外在 Octet Red384 平台(Forte Bio)上檢定與包含某些 VH 及 VL 序列之本發明抗體 (例如, 參考抗體) 結合至 PD-1 之間的競爭。將組胺酸標記之 PD1 抗原裝載至 HIS 感測器上, 且使感測

器暴露於 20 $\mu\text{g/mL}$ 參考抗 PD1 抗體，隨後暴露於相同濃度之測試抗 PD1 抗體。在用參考抗體飽和後，測試抗體之額外結合指示兩種抗體與 PD-1 之同時結合，從而指示參考抗體及測試抗體不競爭結合至 PD-1。替代地，沒有測試抗體之額外結合指示兩種抗體競爭結合至 PD-1。

【0310】 與參考抗體競爭結合至 PD-1 之抗體可藉由下列產生：使用噬菌體展示庫單離特異性結合 PD-1 之抗體、及篩選所產生抗體與前述參考抗體競爭結合至 PD-1 之能力。

【0311】 當測試抗體在參考抗體之飽和濃度下結合 PD-1 時，測試抗體與參考抗體競爭結合至 PD-1。可使用生物層干涉技術（諸如 Octet），藉由記錄由於所結合抗體隨著時間推移而增加生物感測器尖端之光密度所引起之波長偏移來偵測結合。

抗體表位

【0312】 本發明抗體所結合之 PD-1 表位可使用例如氫/氘交換（H/D 交換）或藉由分析與 PD-1 錯合的抗體之晶體結構來解析。當由透過 H/D 交換之氘化水準為至少 5% 差異之抗體保護之約 70% 或更多 PD-1 胺基酸殘基在兩種抗體之間係相同時，或當經判定以抗體及 PD-1 之錯合物之晶體結構結合抗體之 70% 或更多 PD-1 表面暴露之胺基酸殘基在兩種抗體之間係相同時，兩種 PD-1 抗體「結合 PD-1 上之同一表位(bind the same epitope on PD-1)」。在該抗體與 PD-1 之錯合物的晶體結構中，表位殘基係位於距任何抗體 CDR 殘基 4 Å 距離或

更短距離內的 PD-1 殘基。

【0313】 在 H/D 交換檢定中，將 PD-1 蛋白在抗體存在或不存在下在氘化水中培養預定時間，導致在可交換的氫原子處（未被抗體保護）摻入氘，隨後以蛋白酶消化蛋白質並使用 LC-MS 分析肽片段。在一例示性檢定中，將 5 μ L 測試抗體(10 μ g)或 5 μ L PD-1 與測試抗體的錯合物（分別為 10 及 7.35 μ g）以 120 μ L 氧化氘標記緩衝液（50 mM 磷酸鹽、100 mM 氯化鈉，pH 7.4）培養 0 秒、60 秒、300 秒、1800 秒、7200 秒、及 14400 秒。藉由添加 63 μ L 的 5 M 胍鹽酸鹽淬熄氘交換且最終 pH 係 2.5。將被淬熄終止反應的樣本進行管柱上(on-column)胃蛋白酶/XIII 型蛋白酶消化及 LC-MS 分析。關於胃蛋白酶/XIII 型蛋白酶消化，將於 125 μ L 對照緩衝液（50 mM 磷酸鹽、100 mM 氯化鈉，pH 7.4）中的 5 μ g 樣本藉由添加 63 μ L 的 5 M 胍鹽酸鹽（最終 pH 係 2.5）並將混合物培養 3 分鐘來變性。接著，使混合物經受管柱上胃蛋白酶/XIII 型蛋白酶消化，並將所生成的肽使用包含與 Q Exactive™ Hybrid Quadrupole-Orbitrap 質譜儀 (Thermo) 偶合之 Waters Acquity UPLC 的 UPLC-MS 系統分析。使用 HDX WorkBench（用於分析 H/D 交換 MS 數據的軟體）處理原始 MS 數據。使用氘化肽與其天然形式(t_0)之間的平均質量差計算氘水準。透過用 Mascot 針對 PD-1 序列搜索 MS/MS 數據來進行肽識別。前驅物及產物離子的質量公差分別為 20 ppm 及 0.05 Da。

【0314】 關於 X 射線結晶學，使用標準方案表現和純化 PD-1 及測試抗體。將 PD-1/測試抗體錯合物在 4°C 下培養整夜，濃縮，並使用

粒徑排阻層析法從未錯合的物質中分離。將錯合物藉由蒸氣擴散法從各種已知的測試溶液（例如含有 PEG3350、檸檬酸銨及 2-(N-嗎啉基)乙磺酸(MES)的溶液）結晶。

【0315】 作為參考抗體之結合 PD-1 上相同表位之抗體可藉由下列產生：使用噬菌體展示庫單離結合 PD-1 之抗體、選擇與參考抗體 100%競爭結合至 PD-1 之抗體、及藉由 H/D 交換或藉由 X 射線結晶學來識別抗體表位。

【0316】 替代地，可使用涵蓋表位殘基之肽來免疫小鼠或兔，且可評估所產生抗體在所敘述區內之結合。

多核苷酸、載體、宿主細胞

【0317】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼本發明之任何抗體。

【0318】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼本發明之任何抗體重鏈可變區、任何抗體輕鏈可變區、或任何抗體重鏈、及/或抗體輕鏈。

【0319】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 8、9、10、140、141、或 142 之 VH。

【0320】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 14、15、16、143、或 144 之 VL。

【0321】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 8、9、10、140、141、或 142 之 VH、及 SEQ ID NO: 14、15、

16、143、或 144 之 VL。

【0322】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 20、21、22、150、151、或 152 之重鏈(HC)。

【0323】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 26、27、28、153、或 154 之輕鏈(LC)。

【0324】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 20、21、22、150、151、或 152 之 HC、及 SEQ ID NO: 26、27、28、153、或 154 之 LC。

【0325】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其包含 SEQ ID NO: 11、12、13、17、18、19、23、24、25、29、30、31、132、133、134、135、155、156、157、158、159、160、161、162、163、或 164 之多核苷酸序列。

【0326】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、或 51 之 VH。

【0327】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL。

【0328】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 44、45、46、47、48、49、50、或 51 之 VH、及 SEQ ID NO: 60、61、或 62 之 VL。

【0329】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 66、67、68、69、70、71、72、或 73 之重鏈。

【0330】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID

NO: 82、83、或 84 之輕鏈。

【0331】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 66、67、68、69、70、71、72、或 73 之 HC、及 SEQ ID NO: 82、83、或 84 之 LC。

【0332】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，包含 SEQ ID NO: 52、53、54、55、56、57、58、59、63、64、65、74、75、76、77、78、79、80、81、85、86、87、136、137、138、或 139 之多核苷酸序列。

【0333】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 94 或 95 之 VH。

【0334】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 98、99、或 100 之 VL。

【0335】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 94 或 95 之 VH、及 SEQ ID NO: 98、99、或 100 之 VL。

【0336】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 104 或 105 之 HC。

【0337】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 108、109、或 110 之 LC。

【0338】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 104 或 105 之 HC、及 SEQ ID NO: 108、109、或 110 之 LC。

【0339】 本發明亦提供一種經單離之多核苷酸，其包含 SEQ ID NO: 96、97、101、102、103、106、107、111、112、或 113 之多核

苷酸序列。

【0340】 編碼本發明抗體之 VH 及/或 VL 或其抗原結合片段、或本發明抗體之重鏈及/或輕鏈的多核苷酸序列可係可操作地連接至一或多個調控元件（諸如啟動子或增強子），以允許該核苷酸序列在所意欲之宿主細胞中表現。多核苷酸可為 cDNA。

【0341】 本發明亦提供一種載體，其包含本發明之多核苷酸。此類載體可為質體載體、病毒載體、用於桿狀病毒表現之載體、基於轉位子(transposon)之載體、或者任何其他適用於以任何手段將本發明之多核苷酸引入至給定生物或基因背景中的載體。舉例而言，將編碼本發明之抗體之輕鏈及/或重鏈可變區的多核苷酸（可選用地連接至恆定區）插入至表現載體中。輕鏈及/或重鏈可選殖於相同或不同的表現載體。編碼 VH、VL、HC、及/或 LC 或其抗原結合片段之 DNA 區段可係可操作地連接至（多個）表現載體中之控制序列，該等控制序列確保多肽之表現。此等控制序列包括訊息序列、啟動子（例如天然關聯或異源性啟動子）、增強子元件、及轉錄終止序列，並且經選擇以與選擇用來表現抗體之宿主細胞相容。一旦載體已併入到適當的宿主中，即將宿主維持在合適條件下以高度表現由該併入多核苷酸所編碼的蛋白質。

【0342】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 11 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 17 之多核苷酸。

【0343】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 12 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 18 之多核苷酸。

【0344】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 12 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 19 之多核苷酸。

【0345】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 13 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 19 之多核苷酸。

【0346】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 52 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 63 之多核苷酸。

【0347】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 53 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0348】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 53 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 65 之多核苷酸。

【0349】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 54 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0350】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 55 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0351】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 56 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0352】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 57 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0353】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 58 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0354】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 59 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 64 之多核苷酸。

【0355】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 96 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 101 之多核苷酸。

【0356】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 97 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 102 之多核苷酸。

【0357】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 97 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 103 之多核苷酸。

【0358】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 132 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 133 之多核苷酸。

【0359】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 134 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 135 之多核苷酸。

【0360】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 136 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 137 之多核苷酸。

【0361】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 138 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 139 之多核苷酸。

【0362】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 155 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 19 之多核苷酸。

【0363】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 156 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 19 之多核苷酸。

【0364】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 157 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 19 之多核苷酸。

【0365】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 13 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 158 之多核苷酸。

【0366】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 13 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 159 之多核苷酸。

【0367】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 155 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 158 之多核苷酸。

【0368】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 156 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 158 之多核苷酸。

【0369】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 157 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 158 之多核苷酸。

【0370】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 155 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 159 之多核苷酸。

【0371】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 156 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 159 之多核苷酸。

【0372】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 157 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 159 之多核苷酸。

【0373】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 160 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 31 之多核苷酸。

【0374】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 161 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 31 之多核苷酸。

【0375】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 162 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 31 之多核苷酸。

【0376】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 25 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 163 之多核苷酸。

【0377】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 25 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 164 之多核苷酸。

【0378】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 160 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 163 之多核苷酸。

【0379】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 161 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 163 之多核苷酸。

【0380】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 162 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 163 之多核苷酸。

【0381】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 160 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 164 之多核苷酸。

【0382】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 161 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 164 之多核苷酸。

【0383】 在一些實施例中，該載體包含 SEQ ID NO: 162 之多核苷酸、及/或 SEQ ID NO: 164 之多核苷酸。

【0384】 合適之表現載體一般在宿主生物中可複製作為游離基因體(episome)或宿主染色體 DNA 的整體部分。常見的是，表現載體含有選擇標記(selection marker)，諸如安比西林抗性、潮黴素抗性、四環素抗性、康黴素(kanamycin)抗性 or 新黴素抗性，以允許偵測經所欲 DNA 序列轉形的該些細胞。麩醯胺酸合成酶係可用於在細胞中表現重組蛋白質，諸如抗體。

【0385】 合適啟動子及增強子元件在所屬技術領域中為習知者。關於真核細胞中的表現，例示性啟動子包括輕鏈及/或重鏈免疫球蛋白

基因啟動子和增強子元件；巨細胞病毒立即早期啟動子 (cytomegalovirus immediate early promoter)；單純疱疹病毒胸苷激酶啟動子；早期及晚期 SV40 啟動子；存在於反轉錄病毒之長末端重複的啟動子；小鼠金屬硫蛋白-I 啟動子；及各種該領域已知的組織特異性啟動子。適當載體及啟動子之選擇落於所屬技術領域中之通常知識水準內。

【0386】 大量的合適載體及啟動子係所屬技術領域中具有通常知識者所習知；許多可在市面購得以用於產製重組建構體。提供下列載體作為示例。細菌：pBs、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a (Stratagene, La Jolla, Calif., USA)；pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540、及 pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)。真核：pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG (Stratagene) pSVK3、pBPV、pMSG 及 pSVL (Pharmacia)、及 pEE6.1 及 pEE14.1 (Lonza)。

【0387】 本發明亦提供一種宿主細胞，其包含本發明之一或多個載體。「宿主細胞(host cell)」係指經引入載體的細胞。應瞭解到，用語宿主細胞不只意欲指特定個體細胞，亦意欲指此細胞之後裔，並且亦意欲指從該特定個體細胞產生之穩定細胞株。由於某些修飾可能會因為突變或環境影響之任一者而發生於後繼之代中，使得後裔可能與親系細胞不同，但仍涵括於本文中所用之用語「宿主細胞」的範疇中。此類宿主細胞可為真核細胞、原核細胞、植物細胞或古菌(archeal)細胞。

【0388】 大腸桿菌(*Escherichia coli*)、桿菌(諸如枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)、及其他腸桿菌(*enterobacteriaceae*)(諸如沙門桿菌(*Salmonella*)、鋸桿菌(*Serratia*)))、及各式假單胞菌(*Pseudomonas*)菌種皆為原核宿主細胞之實例。其他微生物(諸如酵母菌)對於表現亦為有用者。酵母菌(*Saccharomyces*)(例如釀酒酵母菌(*S. cerevisiae*))及畢赤酵母菌(*Pichia*)皆為合適酵母菌宿主細胞之實例。例示性真核細胞可以是哺乳動物、昆蟲、鳥類或其它動物來源。哺乳動物真核細胞包括永生化細胞系(*immortalized cell line*)如融合瘤或骨髓瘤細胞系, 諸如 SP2/0 (American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA, CRL-1581)、NS0 (European Collection of Cell Cultures (ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503)、FO (ATCC CRL-1646)及 Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為 U266 (ATCC CRL-TIB-196)。其他有用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢(*Chinese Hamster Ovary*, CHO)細胞者, 諸如 CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)或 DG44。

【0389】 本發明亦提供一種生產本發明之抗體的方法, 其包含在使該抗體表現之條件下培養本發明之宿主細胞、及回收由該宿主細胞所生產之抗體。製造抗體及純化該等抗體之方法為已知的。一旦(以化學或重組方式)經合成, 整個抗體、其等之二聚體、個別輕鏈及/或重鏈、或其他抗體片段(諸如 VH 及/或 VL)可依據標準程序來純化, 包括硫酸銨沉澱、親和管柱、管柱層析、高效液相層析(HPLC)純

化、凝膠電泳、及類似者（一般資訊請參見 Scopes, Protein Purification (Springer- Verlag, N.Y., (1982))。個體抗體可為實質上純，例如至少約 80%至 85%純、至少約 85%至 90%純、至少約 90%至 95%純、或至少約 98%至 99%純、或更純，例如除個體抗體外不含汙染物（諸如細胞碎屑、巨分子等）。

【0390】 本發明亦提供一種用於生產特異性結合 PD-1 之抗體的方法，其包含：

將編碼該抗體之該 VH 的第一多核苷酸及編碼該抗體之該 VL 的第二多核苷酸合併到一表現載體中；

以該表現載體轉形一宿主細胞；

在培養基中在該 VL 及該 VH 係經表現且形成該抗體之條件下培養該宿主細胞；及

從該宿主細胞或培養基中回收抗體。

【0391】 可使用標準分子生物方法將編碼本發明之某些 VH 或 VL 序列的多核苷酸併入載體中。宿主細胞轉形、培養、抗體表現及純化皆使用廣為人知的方法來進行。

醫藥組成物/投予

【0392】 本發明亦提供醫藥組成物，其包含本發明之抗體或其抗原結合片段、及醫藥上可接受之載劑。關於治療用途，本發明之抗體可被製備成醫藥組成物，其在醫藥上可接受之載劑中含有有效量的該抗體作為活性成分。「載劑」係指與本發明之抗體一起投予的稀釋

劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此等媒劑可為液體如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。舉例而言，可使用 0.4%鹽水及 0.3%甘胺酸。這些溶液係無菌且通常不含顆粒物質。它們可藉由習用、廣為人知的滅菌技術（例如過濾）來滅菌。該等組成物可含有如用以接近生理條件所需之醫藥上可接受的輔助物質，諸如 pH 調整及緩衝劑、穩定、增稠、潤滑及著色劑等。在此類醫藥配方中本發明之抗體或其抗原結合片段之濃度可能會有所不同，從小於約 0.5 重量%，常達至少約 1 重量%至多達 15 或 20 重量%，且可主要基於所需劑量、流體體積、黏度等，根據所選擇之特定投予模式來選擇。合適的媒劑及調配物（包含其他的人類蛋白質，例如人類血清白蛋白），舉例而言，係被描述於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092 中，請特別參見第 958 至 989 頁。

【0393】 本發明之抗體或其抗原結合片段的治療性使用的投予模式可以是將抗體遞送至個體的任何合適路徑，例如使用於片劑、膠囊、溶液、粉末、凝膠、粒子中的配方於腸胃外投予，例如皮內、肌內、腹膜內、靜脈內或皮下、肺部、經黏膜（口服、鼻內、陰道內、直腸）；並且被包含在注射器、植入裝置、滲透泵、藥筒、微型泵中；或所屬技術領域中具有通常知識者理解的其他方式，如在所屬技術領域中所習知者。特定點投予(site specific administration)可藉由例

如腫瘤內、關節內、支氣管內、腹腔內、囊內、軟骨內、腔內、體腔內、小腦內、側腦室內、結腸內、子宮頸內、胃內、肝內、心內、骨內、骨盆內、心包腔內、腹膜內、胸腔內、前列腺內、肺內、直腸內、腎內、視網膜內、椎管內、滑膜腔內、胸腔內、子宮內、血管內、膀胱內、病灶內、陰道、直腸、口腔、舌下、鼻內、或透皮遞送來達成。

【0394】 本發明之抗體或其抗原結合片段亦可預防性地投予，以降低發展自體免疫疾病之風險及/或延緩症狀之發作。

【0395】 本發明之抗體或其抗原結合片段可凍乾儲存，且在使用前於合適的載劑中重構。此技術已顯示對於習用蛋白質製劑為有效者並且可使用廣為人知之凍乾及重構技術。

方法及用途

【0396】 本發明之抗體或其抗原結合片段具有體外及體內診斷效用、以及治療性及疾病預防性效用。例如，本發明之抗體或其抗原結合片段可投予至培養物、體外或離體(*ex vivo*)之細胞，或投予至個體以治療、預防、及/或診斷多種疾病，諸如免疫病症或希望減弱 PD-1 表現 T 細胞活性及/或下調免疫反應之任何病狀。

【0397】 本發明亦提供一種抑制個體中之 PD-1 表現 T 細胞之活化的方法，其包含向該個體投予本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，達足以抑制該 PD-1 表現 T 細胞之活化的時間。

【0398】 在一些實施例中，PD-1 表現 T 細胞為抗原特異性 CD4⁺

T 細胞。

【0399】 在一些實施例中，PD-1 表現 T 細胞為抗原特異性 CD8⁺ T 細胞。

【0400】 「抑制活化(suppress activation)」係指本文提供之抗體抑制 PD-1 表現 T 細胞之活化，例如抑制抗原特異性 CD4⁺及/或 CD8⁺ T 細胞之增生或其 IFN- γ 生產之能力。當該抗體比起在該抗體不存在下（例如陰性對照）將抗原特異性 CD4⁺及/或 CD8⁺ T 細胞之增生或其 IFN- γ 生產多抑制 20%、30%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或 100%時，或當該抑制相較於該抗體不存在下的抑制為統計上顯著的時，該抗體抑制 PD-1 表現 T 細胞之活化。

【0401】 PD-1 表現 T 細胞可位於不適當炎性反應附近。本發明之抗體或其抗原結合片段可藉由下列來抑制 PD-1 表現 T 細胞之活化：擴大 PD-1 下游傳訊，從而導致抑制 TCR 傳訊且抑制 T 細胞活化、增生、及/或存活。本發明之抗體可替代地藉由抗體介導之效應功能 ADCC、ADCP、及/或 CDC 來介導 PD-1 陽性 T 細胞之殺傷。

【0402】 亦提供一種下調免疫反應之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，以下調該免疫反應。

【0403】 亦提供一種治療免疫病症之方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，以治療該免疫病症。

【0404】 免疫病症可為慢性或急性的，諸如慢性炎性疾病或急性炎性疾病。

【0405】 在一些實施例中，免疫病症為關節炎、類風溼性關節炎、氣喘、COPD、骨盆腔發炎性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's Disease)、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、佩羅尼氏病(Peyronie's Disease)、乳糜瀉(coeliac disease)、膽囊疾病、藏毛疾病(Pilonidal disease)、腹膜炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、血管炎、手術沾黏、中風、第 I 型糖尿病、萊姆病、腦膜腦炎、自體免疫性葡萄膜炎、多發性硬化症、狼瘡（諸如全身性紅斑性狼瘡）、格巴二氏症候群(Guillain-Barr syndrome)、異位性皮膚炎、自體免疫性肝炎、纖維性肺泡炎、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、IgA 腎病、特發性血小板減少性紫癜、梅尼爾氏症(Meniere's disease)、天皰瘡、原發性膽汁性肝硬化、類肉瘤病、硬皮症、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、其他自體免疫病症、胰臟炎、外傷（手術）、移植物抗宿主病、移植排斥、包括缺血性疾病諸如心肌梗塞之心臟病、以及動脈粥樣硬化、血管內凝血、骨再吸收、骨質疏鬆症、骨關節炎、牙周病、及胃酸過少症、與缺乏胎兒母體耐受有關之不孕症、休格倫氏症候群(Sjogren's Syndrome)、白斑症、重症肌無力、或全身性硬化症。

【0406】 在一些實施例中，免疫病症為類風溼性關節炎。

【0407】 在一些實施例中，免疫病症為移植物抗宿主病。

【0408】 在一些實施例中，免疫病症為關節炎。

- 【0409】 在一些實施例中，免疫病症為氣喘。
- 【0410】 在一些實施例中，免疫病症為 COPD。
- 【0411】 在一些實施例中，免疫病症為骨盆腔發炎性疾病。
- 【0412】 在一些實施例中，免疫病症為阿茲海默症。
- 【0413】 在一些實施例中，免疫病症為發炎性腸疾。
- 【0414】 在一些實施例中，免疫病症為克隆氏病。
- 【0415】 在一些實施例中，免疫病症為潰瘍性結腸炎。
- 【0416】 在一些實施例中，免疫病症為佩羅尼氏病。
- 【0417】 在一些實施例中，免疫病症為乳糜瀉。
- 【0418】 在一些實施例中，免疫病症為膽囊疾病。
- 【0419】 在一些實施例中，免疫病症為藏毛疾病。
- 【0420】 在一些實施例中，免疫病症為腹膜炎。
- 【0421】 在一些實施例中，免疫病症為牛皮癬。
- 【0422】 在一些實施例中，免疫病症為乾癬性關節炎。
- 【0423】 在一些實施例中，免疫病症為血管炎。
- 【0424】 在一些實施例中，免疫病症為手術沾黏。
- 【0425】 在一些實施例中，免疫病症為中風。
- 【0426】 在一些實施例中，免疫病症為第 I 型糖尿病。
- 【0427】 在一些實施例中，免疫病症為萊姆病。
- 【0428】 在一些實施例中，免疫病症為腦膜腦炎。
- 【0429】 在一些實施例中，免疫病症是自體免疫性葡萄膜炎。
- 【0430】 在一些實施例中，免疫病症為多發性硬化症。

- 【0431】 在一些實施例中，免疫病症為狼瘡。
- 【0432】 在一些實施例中，免疫病症為全身性紅斑性狼瘡。
- 【0433】 在一些實施例中，免疫病症為格巴二氏症候群。
- 【0434】 在一些實施例中，免疫病症為異位性皮膚炎。
- 【0435】 在一些實施例中，免疫病症為自體免疫性肝炎。
- 【0436】 在一些實施例中，免疫病症為纖維性肺泡炎。
- 【0437】 在一些實施例中，免疫病症為葛瑞夫茲氏病。
- 【0438】 在一些實施例中，免疫病症為 IgA 腎病。
- 【0439】 在一些實施例中，免疫病症為特發性血小板減少性紫
癍。
- 【0440】 在一些實施例中，免疫病症為梅尼爾氏症。
- 【0441】 在一些實施例中，免疫病症為天皰瘡。
- 【0442】 在一些實施例中，免疫病症為原發性膽汁性肝硬化。
- 【0443】 在一些實施例中，免疫病症為類肉瘤病。
- 【0444】 在一些實施例中，免疫病症為硬皮症。
- 【0445】 在一些實施例中，免疫病症為韋格納氏肉芽腫病。
- 【0446】 在一些實施例中，免疫病症為胰臟炎。
- 【0447】 在一些實施例中，免疫病症為移植排斥。
- 【0448】 在一些實施例中，免疫病症為心臟病，包括缺血性疾
病，諸如心肌梗塞。
- 【0449】 在一些實施例中，免疫病症為動脈粥樣硬化。
- 【0450】 在一些實施例中，免疫病症為血管內凝血。

【0451】 在一些實施例中，免疫病症為骨再吸收。

【0452】 在一些實施例中，免疫病症為骨質疏鬆症。

【0453】 在一些實施例中，免疫病症為骨關節炎。

【0454】 在一些實施例中，免疫病症為牙周病。

【0455】 在一些實施例中，免疫病症為胃酸過少症。

【0456】 在一些實施例中，免疫病症為休格倫氏症候群。

【0457】 在一些實施例中，免疫病症為白斑症。

【0458】 在一些實施例中，免疫病症為重症肌無力。

【0459】 在一些實施例中，免疫病症為全身性硬化症。

【0460】 亦提供一種治療與發炎相關之疼痛的方法，其包含向有需要之個體投予治療有效量的本發明之經單離之抗體或其抗原結合片段，以治療與發炎相關之疼痛。

【0461】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體，其用於在療法中使用。

【0462】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體，其用於治療免疫病症。

【0463】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體，其用於治療類風溼性關節炎。

【0464】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體，其用於治療狼瘡，諸如全身性紅斑性狼瘡。

【0465】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體，其用於治療移植抗宿主病。

【0466】 本發明亦提供本發明之特異性結合 PD-1 之抗體在製造用於治療或預防免疫病症之藥劑中的用途。

組合療法

【0467】 本文提供之抗體可與第二治療劑組合投予。

【0468】 第二治療劑可為用於免疫病症諸如自體免疫性或炎性疾病之任何已知療法，包括任何已知可用於或已用於或目前正用於治療此等疾病之藥劑或藥劑組合。此類療法及治療劑包括手術或手術程序（例如，脾切除術、淋巴結切除術、甲狀腺切除術、血漿去除法、白血球去除法、細胞、組織、或器官移植、腸程序、器官灌注、及類似者）、放射療法、諸如類固醇及非類固醇療法之療法、激素療法、細胞介素療法、使用皮膚病學藥劑（例如，用於治療皮膚病狀諸如過敏、接觸性皮炎、及牛皮癬之局部藥劑）之療法、免疫抑制療法、及其他抗炎單株抗體療法。

【0469】 第二治療劑可為皮質類固醇、抗瘡疾藥、免疫抑制劑、細胞毒性藥物、或 B 細胞調節劑。

【0470】 在一些實施例中，該第二治療劑為潑尼松 (prednisone)、潑尼松龍 (prednisolone)、甲基潑尼松龍 (methylprednisolone)、地夫可特 (deflazcort)、羥氯奎寧 (hydroxychloroquine)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、胺甲喋呤 (methotrexate)、環磷醯胺 (cyclophosphamide)、黴酚酸酯 (mycophenolate mofetil、MMF)、黴酚酸鈉 (mycophenolate sodium)、

環孢靈素 (cyclosporine)、來氟米特 (leflunomide)、他克莫司 (tacrolimus)、RITUXAN[®] (利妥昔單抗)、或 BENLYSTA[®] (貝利單抗)。

【0471】 在一些實施例中，本發明之抗體係與第二治療劑組合投予。例示性第二治療劑為皮質類固醇、非類固醇抗炎藥物(NSAID)、水楊酸鹽、羥化氯喹、柳氮磺胺吡啶、細胞毒性藥物、免疫抑制藥物、免疫調節抗體、胺甲喋呤、環磷醯胺、咪唑立賓(mizoribine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、環孢黴素、他克莫司 (FK506；ProGrafrM)、黴酚酸酯、及咪唑硫嘌呤 (6-巯嘌呤)、西羅莫司(sirolimus) (雷帕黴素 (rapamycin))、去氧精肌菌素 (deoxyspergualin)、來氟米特 (leflunomide)、及其丙二腈醯胺 (malononitriloamide) 類似物；抗 CTLA4 抗體及 Ig 融合物、抗 B 淋巴球刺激因子抗體 (例如，LYMPHOSTAT-BTM) 及 CTLA4-Ig 融合蛋白(BLyS-Ig)、抗 CD80 抗體、抗 T 細胞抗體諸如抗 CD3 (OKT3)、抗 CD4、皮質類固醇諸如例如氯倍他索(clobetasol)、鹵倍他索(halobetasol)、氫化可的松(hydrocortisone)、曲安西龍(triamcinolone)、倍他米松(betamethasone)、氟輕鬆(fluocinole)、氟輕鬆醋酸酯(fluocinonide)、潑尼松(prednisone)、潑尼松龍(prednisolone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone)；非類固醇抗炎藥(NSAID)，諸如例如柳氮磺胺吡啶、含有美沙拉嗪之藥物 (稱為 5-ASA 劑)、塞來昔布(celecoxib)、雙氯芬酸(diclofenac)、依託度酸(etodolac)、非諾洛芬(fenprofen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬

(ketoprofen)、甲氯芬酯(meclofamate)、美洛昔康(meloxicam)、蔡丁美酮(nabumetone)、蔡普生(naproxen)、奧沙普秦(oxaprozin)、吡羅昔康(piroxicam)、羅非考昔(rofecoxib)、水楊酸鹽、舒林酸(sulindac)、及托美丁(tolmetin)；磷酸二酯酶-4 抑制劑、抗 TNF α 抗體 REMICADE®（英夫利昔單抗）、SIMPONI®（格里木單抗）、及 HUMIRA®（阿達木單抗）、沙利度胺或其類似物諸如來那度胺。

【0472】 本發明之抗體可與第二治療劑同時、依序、或單獨組合投予。

【0473】 Ra 之治療效力可使用如藉由美國風濕病學會標準、歐洲風溼病學會標準、或任何其他標準所定義之臨床反應測量之效力來評定。參見，例如 Felson 等人(1995) Arthritis Rheum. 38: 727-35 及 van Gestel 等人(1996) Arthritis Rheum. 39: 34-40。

【0474】 雖然已用一般用語描述了本發明，但本發明之實施例將進一步揭露於下列實例中，且其不應被解讀為限制申請專利範圍之範疇。

實例 1. 方法

使用表面電漿共振(SPR)進行之親和力測量

【0475】 使用 ProteOn XPR36 系統(BioRad)執行親和力測量。生物感測器表面係藉由使用胺偶合化學之製造商說明書，將抗人類 IgG Fc (Jackson cat#109-005-098) 偶合至 GLC 晶片 (BioRad、Cat#176-5011)之經修飾藻酸鹽聚合物層表面而製備。將大約 5000 Ru

(反應單位) 之 mAb 固定化。在 25°C 於電泳緩衝液(DPBS+0.01% P20+100 μ g/mL BSA)執行動力學實驗。為了執行動力學實驗，捕獲 200 RU mAb，隨後注射濃度範圍為 1.563 nM 至 400 nM (以 4 倍連續稀釋) 之分析物 (人類及食蟹獼猴 PD-1)。以 50 μ L/min 監測締合相 3 分鐘，隨後進行 10 或 15 分鐘緩衝液流 (解離相)。晶片表面係用兩個 18 秒的 100 mM H_3PO_4 (Sigma, Cat#7961)以 100 μ L/min 的脈衝而再生。

【0476】 將所收集之數據使用 ProteOn Manager 軟體處理。首先，用間點將數據針對背景校正。接著，數據之雙參考減法係藉由使用緩衝液注射用於分析物注射來執行。使用 Langmuir 1:1 結合模型執行數據之動力學分析。各 mAb 之結果以 k_a (結合速率)、 k_d (解離速率)、及 K_D (平衡解離常數) 之格式報告。

抗原特異性 T 細胞之抑制：巨細胞病毒(CMV)誘導之周邊血單核細胞 (PBMC)活化檢定(「CMV-PBMC」)

【0477】 將利用 CMV 特異性回憶反應之檢定用於評定所產生抗體抑制 T 細胞活化之能力，該能力藉由在用 CMV 肽混合物(JPT Technologies)處理 CMV 反應性供體的 PBMC 後抑制細胞增生來測量。

【0478】 將 PBMC (Astarte Biologics, Hemacare, Precision for Medicine)判定為對相應供應商之 CMV 抗原有反應。冷凍小瓶之 PBMC 購自供應商且保持在液氮中。在實驗當天，解凍冷凍 PBMC 之

等分試樣，且將細胞再懸浮於 10 ml 檢定培養基(RPMI-1640/Glutamax/HEPES，其包含 1%青黴素/鏈黴素、1%丙酮酸鈉，1%非必需胺基酸(NEAA)溶液、10%熱滅活胎牛血清（全部購自 Thermo Fisher Scientific）中。將細胞在室溫下進行 200 g 離心達 15 分鐘。離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於 10 ml 檢定培養基中，且以 250 g 自旋沉降 10 分鐘。離心後，將細胞再懸浮於 10 ml 檢定培養基中，使其穿過 70 μm 濾器且進行計數。將細胞濃度調整為 1.5×10^6 個細胞/ml 或 2×10^6 個細胞/mL，且使用經組織培養處理之圓底 96 孔盤(Corning)以 100 μl /孔接種細胞。接種細胞密度為供體特異性的，且在初步實驗中經預定以最大化檢定窗口。根據製造商說明書製備 CMV 肽混合物。簡言之，將 40 μL 二甲亞砷(Sigma)添加至含有 25 μg CMV 肽混合物凍乾粉末之小瓶中，且輕輕吸取以溶解試劑。將 CMV 肽混合物之 DMSO 儲液稀釋於 PBS 中以製備 50 $\mu\text{g/mL}$ 溶液，並置於室溫下 10 min。以 4x 最終濃度對檢定培養基進行進一步稀釋製備，且將 50 μL 之 CMV 肽溶液添加至各經刺激之孔中；而未經刺激之對照孔接受未經補充之培養基。在初步實驗中最佳化特異性供體 PBMC 之最終濃度（0.1 至 0.2 $\mu\text{g/mL}$ ）。以 10 $\mu\text{g/mL}$ 之以 4x 最終濃度連續稀釋於檢定培養基中之單劑量添加抗 PD-1 抗體，且將 50 μL 之抗體稀釋液添加至各孔中，而「無抗體(no antibody)」對照孔將接受 50 μl 培養基。將盤在 37°C/5% CO_2 下培養 6 天。培養後，將 100 μL 自各孔收集之上清液、及 100 μL 含有 1 μCi /孔甲基-3H-胸苷(PerkinElmer)之檢定培養基添加至各孔中，且將盤在 37°C/5% CO_2 下

培養 6 小時。將細胞收獲至 Unifilter-96, GF/C 盤(PerkinElmer)上，使其在室溫下乾燥整夜。將 50 μ L 之 Microscint-20 (PerkinElmer)添加至各孔中。將盤密封並使用 TopCount NXT (PerkinElmer)計數。

抑制細胞叢聚以判定抗體之受體-配體阻斷能力

【0479】 將利用過表現 PD-1 (PD-1-HEK 細胞) 或 PD-1 配體 PD-L1 (PD-L1-HEK 細胞)、或 PD-L2 (PD-L2-HEK 細胞) 之人類胚腎(HEK)細胞之 1:1 混合物進行的檢定用於評定所產生抗體抑制基於細胞之情形下之受體：配體相互作用之能力，該能力藉由如由流動式細胞測量術所定量之細胞叢聚之抑制來測量。

【0480】 用 Violet Cell Trace 染色劑(Life Technologies)標記過表現人類 PD1 之 HEK 細胞(Crown Bio)。用 Far Red Cell Trace 染色劑(Life technologies)標記過表現食蟹獼猴 PD-L1 或 PD-L2 之 HEK 細胞。簡言之，將染料溶解於 20 μ L DMSO 中，以製造 5 mM 儲液，接著將 5 μ L 稀釋到 10 mL PBS 中以製造 2.5 μ M 溶液。對細胞進行計數，且將 50×10^6 個細胞在室溫下以 1000 rpm 離心 5 分鐘。將細胞在 PBS 中洗滌一次，且將 1×10^6 個細胞留出作為未經染色之對照。在重複離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於上述適當的染料溶液中，且在室溫下培養 15 分鐘。接著添加 4 mL 冰冷胎牛血清(FBS)且再培養 5 分鐘。接著如上將細胞離心，在檢定緩衝液 (PBS, 10% FBS, 1 mM EDTA) 中洗滌一次，再次離心且抽吸上清液，接著將各細胞類型以 3×10^6 個細胞/mL 重懸浮於檢定緩衝液中。將測試抗體稀釋至檢定緩衝

液之最終所欲濃度($60\text{ }\mu\text{g/mL}$)之三倍。為了製備最終細胞/抗體樣本（三重複），將 $100\text{ }\mu\text{L}$ PD-1-HEK 細胞與 $100\text{ }\mu\text{L}$ 抗體混合。在 10 小時培養後，添加 $100\text{ }\mu\text{L}$ PD-L1-HEK 或 PD-L2-HEK 細胞，且將最終混合樣本在冰上最少培養一小時。最後，添加 $5\text{ }\mu\text{L}$ 碘化丙啶，且將樣本輕輕混合，轉移至聚苯乙烯圓底管中，並在 LSRII 流式細胞儀(BD Biosciences)上分析。在活細胞上閘控事件後，使用 Flowjo 軟體判定用於太平洋藍及 APC 通道之雙陽性事件之百分比，且在 GraphPad Prism 6 中作圖。將如由抗 PD-1 mAb 之雙陽性事件之百分比所測量之叢聚水準與陽性及陰性同型對照抗體進行比較。

Octet 表位分級(binining)

【0481】 在 Octet Red384 平台(Forte Bio)上執行抗體之表位分級與競爭結合檢定，其係基於生物層干涉技術。此技術將初始抗體與 PD-1 塗佈之生物感測器之結合測量為由於所結合抗體隨著時間推移而增加生物感測器尖端之光密度所引起之波長偏移。簡言之，將組胺酸標記之 PD-1 抗原裝載至 HIS 感測器上。接著使感測器暴露於 $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ 一級抗 PD-1 抗體，隨後暴露於相同濃度之第二抗 PD-1 抗體。使用 ForteBio 數據分析軟體處理數據。在用第一抗體飽和後，第二抗體之額外結合指示兩種抗體之同時結合，這必然具有獨特的非重疊表位。替代地，沒有額外結合指示兩種抗體競爭結合至 PD-1 抗原。

抗體依賴性細胞毒性(ADCC)

人類記憶 T 細胞（目標細胞）之活化：

【0482】 將人類記憶 T 細胞(AllCells LLC)之冷凍等分試樣在 37 °C 水浴中解凍，且再懸浮於 40 ml 培養基（RPMI + 10% FBS 或 5%HuSAB + 50 μ M β ME (1:1000).+ 1% GlutaMax + 10 mM Hepes 中。將細胞在室溫下在 250 g 下離心 15 分鐘。離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於 10 ml 培養基中，且以 250 g 自旋沉降 10 分鐘。離心後，將細胞再懸浮於 10 ml 檢定培養基中，且進行計數。將細胞濃度調整至 1.0×10^6 個細胞/ml，且將 10 ml 細胞懸浮液轉移至用抗 CD3 抗體（eBioscience，5 ug/ml 於 PBS 中，在 37°C 下 1 hr）預塗佈之組織培養盤。將培養基用 2 μ g/mL 抗 CD28 抗體(eBioscience)及 100 ng/ml 濃度之 IL-2、IL-15、及 IL-7 細胞介素(R&D Systems and Peprotech)之混合物補充。初步實驗展現 PD-1 表現在活化後第 5 天達到峰值，因此選擇此時間點以進行檢定。亦將新鮮單離之靜止記憶 T 細胞（未藉由 CD3/CD28 刺激來活化）作為對照包括在分析中，因為其表現低水準之 PD-1。

效應細胞（NK92.CD16 及 PBMC）之製備：

【0483】 使 NK-92 細胞在直立儲存在組織培養瓶中生長，且以 0.5 至 1.0×10^6 個細胞/mL 之密度保持在 40 mL 培養基（Myelocult H5100 (StemCell Technologies)，1X 丙酮酸鈉/非必需胺基酸/青黴素鏈黴素(Invitrogen)，4 μ M 氫化可的松(StemCell Technologies)，100 ng/ml rhIL-2 (R&D Systems)) 中。在實驗前一天冷凍 PBMC 細胞

(Hemacare)解凍，且再懸浮於 XVIVO-10 培養基(Lonza)、10% HI FBS (Invitrogen)、及 100 ng/ml IL2 (R&D Systems)中。將細胞在室溫下在 250 g 下離心 15 分鐘。離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於 10 mL 培養基中，且以 250 g 自旋沉降 10 分鐘。離心後，將細胞再懸浮於 10 ml 培養基中，且進行計數。將細胞濃度調整至 1.0×10^6 個細胞/mL，且將所需數目之細胞種於 TC 培養皿中。

【0484】 檢定當天，將 PBMC 及 NK 細胞收穫且分別以 1×10^7 個細胞/mL 及 4×10^6 個細胞/mL 再懸浮於檢定培養基（RPMI，10% FBS，1 mM 丙酮酸鈉，0.1 mM NEAA）中。將記憶 T 細胞洗滌一次，以 1×10^6 個細胞/ml 再懸浮，且在 37°C 將每毫升細胞用 6 μ L BATDA (Perkin Elmer)標記 30 min。將經 BATDA 標記之細胞用過量的冷檢定培養基洗滌三次，且將其密度調整至 0.2×10^6 個細胞/mL。在檢定培養基中製備以 20 μ g/mL 起始之測試抗體之連續稀釋液，將其遞送（100 μ L，2x 最終濃度）至 U 底 96 孔檢定盤中。以 0.2×10^6 個細胞/mL 添加經 BATDA 標記之目標細胞(50 μ L)，且用測試 mAb 培養。以 1×10^7 個細胞/mL 添加 PBMC (50 μ L)以達到 50:1 效應細胞：目標細胞比率，而以 4×10^6 個細胞/mL 添加 NK 細胞(50 μ L)以達到 20:1 效應細胞：目標細胞比率。以三重複形成含有經標記之目標細胞及 20 μ L 2% Triton X-100 的最大裂解對照孔。亦以三重複形成在檢定培養基中含有經標記之目標細胞的最小（背景 BATDA 釋放）對照孔。所有檢定盤孔中之最終體積為 200 μ L。藉由移液管輕輕混合孔內內容物。將盤短暫自旋沉降且在 37°C 在 5% CO₂ 培養箱中培養 2.5 小

時。培養後，將細胞以 1200 rpm 自旋 5 分鐘。將上清液(30 μ L)轉移至含有 200 μ L Europium 溶液(PerkinElmer, C135-100)之 96 孔白色不透明 Nunc 盤(ThermoFisher, 136101)。覆蓋盤以避光，且在搖動器上混合 15 min。在 Envision 多標記讀取器(PerkinElmer)上讀取樣本。裂解百分比係計算如下： $100 * (\text{實驗釋放} - \text{背景釋放}) / (\text{最大釋放} - \text{背景釋放})$ 。

補體依賴性細胞毒性(CDC)

【0485】 將人類 Pan T 細胞(Biological Specialty, LSII 49301C)之冷凍等分試樣在 37°C 水浴中解凍，且再懸浮於 40 ml 預溫熱之 RPMI 1640 + Glutamax + 25 mM HEPES (Life Technologies, Cat# 72400-047) + 10% FBS (Gibco, 160000-36)中。將細胞在室溫下以 250 g 離心 5 分鐘。離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於 10 mL 至 20 mL 培養基中，且進行計數。將人類 Pan T 細胞(Biological Specialty, LSII 49301C)培養 5 至 6 天，之後使用人類 T-活化劑 CD3/CD28 Dynabeads™ (Life Technologies, Cat# 11132D)進行 CDC 檢定。簡言之，將 75 μ L 預洗滌 Dynabead 與 6.0×10^6 個細胞/燒瓶之 T 細胞混合，添加至 10 至 20 mL 培養基中之 T175，且在 37°C/5% CO₂ 培養箱中培養 6 天。6 天后，使用 EasySep™磁體(STEMCELL Technologies, 18000)從混合物中移除小珠。

【0486】 為準備 CDC 檢定將細胞，將細胞在室溫下以 250 g 離心 5 分鐘。離心後，丟棄上清液，將細胞再懸浮於 10 ml 無血清培養

基中，且進行計數。在無血清培養基中將細胞濃度調整至 1.6×10^6 個細胞/mL，且將 50 μ L/孔接種於 96 孔 U 底盤(Falcon, 353077)中。以 25 μ g/mL (3x)起始，將測試抗體以 1:3 連續稀釋透過無血清培養基中之十一個點。將 50 μ L/孔之測試抗體添加至適當靶細胞孔中。將 50 μ L/孔之無血清培養基添加至背景對照孔及裂解對照孔中。將盤覆蓋且在室溫(RT)培養 1 小時。將 50 μ L/孔之無血清培養基中稀釋之 10% (3x)兔補體(Invitrogen, 31038-100)添加至測試孔中。將 50 μ L/孔之無血清培養基添加至背景對照孔中。將 50 μ L/孔之無血清培養基中之 2% Triton-X 添加至裂解對照孔中。將盤在 37°C/5% CO₂ 下培養 60 分鐘。將細胞以 250 g 自旋沉降 5 分鐘。將 50 μ L/孔之上清液移除且轉移至 96 孔平底 UV-Vis 盤(Corning, 3635)。將 50 μ L/孔之 LDH 偵測試劑(Roche, 11-644-793-001)添加至各樣本中；將盤覆蓋且在室溫下培養 15 分鐘。在 SpectraMax Plus M5 (Molecular Devices)上記錄 490 及 650 nm 處之吸光度。使用 Microsoft Excel 及 GraphPad Prism 6 執行統計分析。從 490 nm 處之吸光度中減去 650 nm 處之吸光度以對濁度進行正規化。使用下式判定各樣本之細胞毒性百分比(%)：

$$(\text{實驗值}-\text{低對照}) / (\text{高對照}-\text{低對照}) \times 100$$

其中，高對照為 Triton x 裂解對照孔之平均值，且低對照為『僅培養基』背景對照孔之平均值。將四參數對數曲線擬合模型，[log (促效劑) 對反應-可變斜率 (四個參數)]在 GraphPad Prism 中應用於 log₁₀ 之抗體濃度對經計算之細胞毒性%。以重複兩次運行樣本，且執

行檢定兩次。

【0487】 為了確認目標表現，在活化後第 5 天或第 6 天藉由流動式細胞測量術測量經活化之人類 Pan T 細胞上之 PD-1 水準。簡言之，將 T 細胞以 250 g 離心 5 分鐘，且以 1×10^6 個細胞/mL 再懸浮於 BSA 染色劑緩衝液(BD Biosciences, 554657)中。將 100000 至 200000 個細胞以 100 μ L 總體積用飽和濃度之 PE-PD-1 抗體(Biolegend, 329906)培養。將細胞用 2x w/ BSA 染色劑緩衝液洗滌，且再懸浮於含有 DRAQ7 活/死染色劑(Cell Signaling Technology, 7406S)之等添加緩衝液中。在 MACSQuant 分析儀 10 流式細胞儀上記錄 5000 個活細胞事件之中值螢光強度。使用用 Quantibrite™ PE 小珠(BD, 340495)產生之標準曲線判定受體水準，且表示為每個細胞所結合之抗體。

實例 2. 特異性結合 PD-1 之促效性抗體之產生及其結構表徵

【0488】 用接合至 Fc (huPD-1-Fc)之人類 PD-1 (SEQ ID NO: 1) 之胞外域(ECD)免疫三隻 Balb/c 及三隻 C3H 小鼠，且使用標準方案產生融合瘤。藉由 ELISA 篩選融合瘤與重組 PD-1 (ECD)之結合。命中(hit)被定義為樣本與陰性對照平均值相比產生五倍大的 ELISA 信號。將陽性植株用不相關之 Fc 融合蛋白來交叉篩選，且交叉篩選與小鼠 PD-1 之結合。測試來自單細胞選殖之融合瘤之上清液與人類及食蟹獼猴 PD-1 蛋白之結合。命中被定義為信號大於陰性對照之平均值+ 3 S.D.。

【0489】 將所選小鼠抗體作為嵌合 mAb 殖株至人類 IgG1 中，且

根據實例 1 中所述之方案（CMV-PBMC 檢定）測試其抑制 CMV 回憶檢定中之抗原特異性 T 細胞活化之能力。圖 1A 及圖 1B 顯示大多數測試抗體以超過 50% 或更多之水準抑制 T 細胞增生。PD1B199 為拮抗性抗 PD1 mAb。CNT03930：同型對照。

SEQ ID NO: 1 PD-1 ECD

PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLN
WYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSV
VRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHP
SPSPRPAGQFQTLV

SEQ ID NO: 131 FL 成熟 PD-1

PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLN
WYRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSV
VRARRNDSGTYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHP
SPSPRPAGQFQTLVVG VVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGA
RRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEY
ATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL

實例 3. 抗 PD-1 抗體之人源化

【0490】 將包括 PD1B505、PD1B506、及 PD1B512 之幾種親本抗體人源化。為了尋找人源化 VH 及 VL 之最佳組合，將一或多種人類生殖系重鏈及輕鏈 V 區序列選擇用於各抗體。藉由將親本 J 區段序

列與人類 J 區段序列比較來選擇各親本抗體之 VL 及 VH 的人類 J 區段，以使序列同一性最大化。在作為用於抗原結合及蛋白質表現之粗上清液的基質中製備且測試各抗體之所有 VH/VL 人源化對。基於此等數據，純化與親本小鼠抗體相比展現可比或改善之 PD-1 結合的抗體，且測試其在 CMV-PBMC 檢定中之功效。

【0491】 分析所產生抗體之可能的非所要翻譯後修飾風險。藉由誘變移除位於 CDR 中之高風險脫醯胺化模體及抗體中任何位置之游離半胱胺酸，且測試所得抗體與 PD-1 之結合以及在 CM-PBMC 檢定中之功效。

【0492】 將人源化抗體及其變異體選殖為 IgG1。

【0493】 表 3 顯示所產生之抗體。表 4 顯示抗體之 VH、VL、HC、及 LC 胺基酸序列之 SEQ ID NO:。表 5 顯示編碼抗體之 VH、VL、HC、及 LC 的多核苷酸序列之 SEQ ID NO:。表 6 顯示抗體之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列之 SEQ ID NO:。表 7 顯示抗體之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 胺基酸序列。表 8 顯示抗體之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。表 9 顯示抗體之 VH 及 VL 胺基酸序列。表 10 顯示編碼抗體之 VH 之多核苷酸序列。表 11 顯示編碼抗體之 VL 之多核苷酸序列。表 12 顯示 HC 胺基酸序列。表 13 顯示 LC 胺基酸序列。表 14 顯示編碼抗體之 HC 之多核苷酸序列。表 15 顯示編碼抗體之 LC 之多核苷酸序列。

表 3.

mAb	抗體來源	VH 名稱	VL 名稱
PD1B505	親本	PD1H93	PD1L30
PD1B742	人源化 PD1B505	PD1H384	PD1L468
PD1B743	人源化 PD1B505	PD1H384	PD1L469
PD1B878	PD1B743 之 C84S 變異體	PD1H405	PD1L469
PD1B506	親本	PD1H90	PD1L28
PD1B750	人源化 PD1B506	PD1H388	PD1L470
PD1B751	人源化 PD1B506	PD1H388	PD1L471
PD1B845	PD1B750 之 G56A 變異體	PD1H399	PD1L470
PD1B846	PD1B750 之 N55D、G56A 變異體	PD1H400	PD1L470
PD1B847	PD1B750 之 N55Q 變異體	PD1H401	PD1L470
PD1B848	PD1B750 之 N55K 變異體	PD1H402	PD1L470
PD1B849	PD1B750 之 N55E 變異體	PD1H403	PD1L470
PD1B850	PD1B750 之 G56I 變異體	PD1H404	PD1L470
PD1B512	親本	PD1H81	PD1L43
PD1B756	人源化 PD1B512	PD1H389	PD1L472
PD1B757	人源化 PD1B512	PD1H389	PD1L473

表 4.

mAb	VH 名稱	VL 名稱	胺基酸序列 SEQ ID NO:			
			VH	VL	HC	LC
PD1B505	PD1H93	PD1L30	8	14	20	26
PD1B742	PD1H384	PD1L468	9	15	21	27
PD1B743	PD1H384	PD1L469	9	16	21	28
PD1B878	PD1H405	PD1L469	10	16	22	28
PD1B506	PD1H90	PD1L28	44	60	66	82
PD1B750	PD1H388	PD1L470	45	61	67	83
PD1B751	PD1H388	PD1L471	45	62	67	84
PD1B845	PD1H399	PD1L470	46	61	68	83
PD1B846	PD1H400	PD1L470	47	61	69	83
PD1B847	PD1H401	PD1L470	48	61	70	83
PD1B848	PD1H402	PD1L470	49	61	71	83
PD1B849	PD1H403	PD1L470	50	61	72	83
PD1B850	PD1H404	PD1L470	51	61	73	83
PD1B512	PD1H81	PD1L43	94	98	104	108
PD1B756	PD1H389	PD1L472	95	99	105	109
PD1B757	PD1H389	PD1L473	95	100	105	110

表 5.

mAb	VH 名稱	VL 名稱	多核苷酸序列 SEQ ID NO:			
			VH	VL	HC	LC
PD1B505	PD1H93	PD1L30	11	17	23	29
PD1B742	PD1H384	PD1L468	12	18	24	30
PD1B743	PD1H384	PD1L469	12	19	24	31
PD1B878	PD1H405	PD1L469	13	19	25	31
PD1B506	PD1H90	PD1L28	52	63	74	85
PD1B750	PD1H388	PD1L470	53	64	75	86
PD1B751	PD1H388	PD1L471	53	65	75	87
PD1B845	PD1H399	PD1L470	54	64	76	86
PD1B846	PD1H400	PD1L470	55	64	77	86
PD1B847	PD1H401	PD1L470	56	64	78	86
PD1B848	PD1H402	PD1L470	57	64	79	86
PD1B849	PD1H403	PD1L470	58	64	80	86
PD1B850	PD1H404	PD1L470	59	64	81	86
PD1B512	PD1H81	PD1L43	96	101	106	111
PD1B756	PD1H389	PD1L472	97	102	107	112
PD1B757	PD1H389	PD1L473	97	103	107	113

表 6.

抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PD1B505	2	3	4	5	6	7
PD1B742	2	3	4	5	6	7
PD1B743	2	3	4	5	6	7
PD1B878	2	3	4	5	6	7
PD1B506	32	33	40	41	42	43
PD1B750	32	33	40	41	42	43
PD1B751	32	33	40	41	42	43
PD1B845	32	34	40	41	42	43
PD1B846	32	35	40	41	42	43
PD1B847	32	36	40	41	42	43
PD1B848	32	37	40	41	42	43
PD1B849	32	38	40	41	42	43
PD1B850	32	39	40	41	42	43
PD1B512	88	89	90	91	92	93
PD1B756	88	89	90	91	92	93
PD1B757	88	89	90	91	92	93

表 7.

抗體	HCDR1 (SEQ ID NO:)	HCDR2 (SEQ ID NO:)	HCDR3 (SEQ ID NO:)
PD1B505	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)

PD1B742	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B743	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B878	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B506	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNNGGIN (SEQ ID NO: 33)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B750	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNNGGIN (SEQ ID NO: 33)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B751	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNNGGIN (SEQ ID NO: 33)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B845	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNNAGIN (SEQ ID NO: 34)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B846	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNDAGIN (SEQ ID NO: 35)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B847	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNQGGIN (SEQ ID NO: 36)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B848	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNKGGIN (SEQ ID NO: 37)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B849	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNEGGIN (SEQ ID NO: 38)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B850	GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 32)	EINPNNIGIN (SEQ ID NO: 39)	DYYDYGGY (SEQ ID NO: 40)
PD1B512	GFSLSTSGMGVS (SEQ ID NO: 88)	HIYWDDDKR (SEQ ID NO: 89)	KGYDYGYVMDY (SEQ ID NO: 90)
PD1B756	GFSLSTSGMGVS (SEQ ID NO: 88)	HIYWDDDKR (SEQ ID NO: 89)	KGYDYGYVMDY (SEQ ID NO: 90)
PD1B757	GFSLSTSGMGVS (SEQ ID NO: 88)	HIYWDDDKR (SEQ ID NO: 89)	KGYDYGYVMDY (SEQ ID NO: 90)

表 8.

抗體	LCDR1 (SEQ ID NO:)	LCDR2 (SEQ ID NO:)	LCDR3 (SEQ ID NO:)
PD1B505	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B742	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B743	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B878	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)

PD1B506	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B750	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B751	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B845	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B846	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B847	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B848	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B849	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B850	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 41)	SASYRYS (SEQ ID NO: 42)	QQYNIYPYT (SEQ ID NO: 43)
PD1B512	RSSKSLHLSNGITYLN (SEQ ID NO: 91)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 92)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 93)
PD1B756	RSSKSLHLSNGITYLN (SEQ ID NO: 91)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 92)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 93)
PD1B757	RSSKSLHLSNGITYLN (SEQ ID NO: 91)	QMSNLAS (SEQ ID NO: 92)	AQNLELPLT (SEQ ID NO: 93)

表 9.

VL 或 VL 鏈名稱 (SEQ ID NO)	胺基酸序列
PD1H93 (SEQ ID NO: 8)	DVQLQESGPPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVK QAPGKGLKWMGWINIETGEPTYADDFKGRFAFSLETS STAYLQINNLKNEDTATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQ GTTLTVSS
PD1H384 (SEQ ID NO: 9)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSMHWV RQAPGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTS VSTAYLQICSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWG QGTLTVSS
PD1H405 (SEQ ID NO: 10)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSMHWV RQAPGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTS VSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWG QGTLTVSS

PD1H90 (SEQ ID NO: 44)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWV KQRPQGQGLEWIGEINPNNGGINYNEKFKKKATLTVDKSS STAYMQLSSLTSEDSAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLT VSS
PD1H388 (SEQ ID NO: 45)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H399 (SEQ ID NO: 46)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNAGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H400 (SEQ ID NO: 47)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNDAGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H401 (SEQ ID NO: 48)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNQGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H402 (SEQ ID NO: 49)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNKGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H403 (SEQ ID NO: 50)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNEGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H404 (SEQ ID NO: 51)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNIGINYAQKFQGRVTLTVDK SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LTVSS
PD1H81 (SEQ ID NO: 94)	QVTLKESGPGLLQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIR QPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSSN QVFLKITSVDTADTGTYTCVRKGYDYGYVMDYWGQ GTTVTVSS
PD1H389 (SEQ ID NO: 95)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIR QPPGKALEWLAHIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKN QVVLTMTNMDPVDTGTYTCVRKGYDYGYVMDYWG QGTTLTVSS
PD1L30 (SEQ ID NO: 14)	QIVLTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQ KPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLELK
PD1L468 (SEQ ID NO: 15)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQK PGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L469 (SEQ ID NO: 16)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQK PGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEP EDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L28 (SEQ ID NO: 60)	DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQ QKPGQSPKALIYSASYRYSQVDRFTGSGSGTDFTLTITN VQSEDLAEYFCQQYNIYPYTFGSGTKLEMK

PD1L470 (SEQ ID NO: 61)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQ KPEKAPKSLIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQYNIYPYTFGQGTKLEIK
PD1L471 (SEQ ID NO: 62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQ KPEKAPKALIIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYFCQQYNIYPYTFGQGTKLEIK
PD1L43 (SEQ ID NO: 98)	DIVMTQAALSNPVTLGTSASISCRSSKSLHNSNGITYLNW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVSPDRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGSGTKLEMK
PD1L472 (SEQ ID NO: 99)	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHNSNGITYLNW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVSPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK
PD1L473 (SEQ ID NO: 100)	DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHNSNGITYLNW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVSPDRFSSSGSGTDFTLKI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK

表 10.

VH 鏈 (多核苷酸 SEQ ID NO:)	多核苷酸序列
PD1H93 (SEQ ID NO: 11)	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGAGCTGAAGA AGCCTGGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCT GGTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAA GCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGG ATAAACATTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATG ACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCTCTTTGAAACCTCT GCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAA TGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCTAGAGATTACT ACGGTACTTACTTCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAA GGCACCCTCTCACAGTCTCCTCA
PD1H384 (SEQ ID NO: 12)	CAGGTGCAGCTGGTGCACTCTGGAAGCGAACTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGG ATCAACATCGAGACCGGCGAGCCACCTACGCCCAGG GCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCT GTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCTGCTCTCTGAAGGC CGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACT ACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAG GGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT
PD1H405 (SEQ ID NO: 13)	CAAGTGCAGCTGGTGCACTCTGGCAGCGAGCTGAAAA AACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGC GGCTACACCTTTACCGACTACAGCATGCACTGGGTCCG ACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGG ATCAACATCGAGACAGGCGAGCCACATACGCCCAGG GCTTTACCGGCAGATTTCGTGTTCAGCCTGGACACCTCT GTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGC CGAGGATACCGCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACT ACGGCACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAG GGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCT

PD1H90 (SEQ ID NO: 52)	CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGAA GCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTG GCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGAAG CAGAGGCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGA TTAATCCTAACAAATGGTGGTATTAATTACAATGAGAAG TTCAAGAAGAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTC CAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTG AGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAATAGACTACTAT GATTACGGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC AGTCTCCTCA
PD1H388 (SEQ ID NO: 53)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACAACGGCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H399 (SEQ ID NO: 54)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACAACGCCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H400 (SEQ ID NO: 55)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACGACGCCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H401 (SEQ ID NO: 56)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACCAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT

PD1H402 (SEQ ID NO: 57)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACAAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H403 (SEQ ID NO: 58)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACGAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H404 (SEQ ID NO: 59)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGA AACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAAGGCCAGC GGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCG GCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAG ATCAACCCCAACAACATCGGCATCAACTACGCCCAGA AATTTTCAGGGACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAG CATCTCTACAGCCTACATGGAAGTGTCTCGGCTGCGGA GCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTAC TACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGG TGACAGTGTCTTCT
PD1H81 (SEQ ID NO: 96)	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGTATTGCA GCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCTTTCTCTGG GTTTTCACTGAGCACTTCTGGTATGGGTGTGAGCTGGA TTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCA CACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCCATC CCTGAAGAGCCGGCTCACAATCTCCAAAGATACCTCCA GCAACCAGGTATTCCTCAAGATCACCAAGTGTGGACACT GCAGATACTGGCACATACTACTGTGTTTCGAAAGGGCTA CTATGATTACGGCTATGTAATGGACTACTGGGGTCAAG GGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
PD1H389 (SEQ ID NO: 97)	CAGATCACACTGAAAGAATCTGGACCTACACTGGTGAA ACCTACACAGACCCTGACACTGACCTGTACCTTCAGCG GCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGCATGGGCGTGAGCTG GATTCGGCAGCCTCCTGGAAAGGCCCTGGAATGGCTGG CCCACATCTACTGGGACGACGACAAGCGGTACAGCCCT AGCCTGAAGTCTCGGCTGACAATCACCAAGGATACCTC TAAGAACCAGGTGGTGCTGACAATGACCAACATGGAC CCTGTGGACACAGGCACCTACTACTGCGTGCGGAAGG GCTACTACGACTACGGCTACGTGATGGACTACTGGGGC CAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT

表 11.

VL 名稱 (多核苷酸 SEQ ID NO:)	VL cDNA
PD1L30 (SEQ ID NO: 17)	CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGC ATCTCTAGGGGAACGGGTCACCATGACCTGCACTGCC AGCTCAAGTGTAAGTTCCAGTTACTTGCCTGGTACC AGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTCTGGATTTA TAGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGC TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTCTTACTCTCTCAC AATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTAT TACTGCCACCAGTATCATCGTTCCCCGCTCACGTTTCGG TGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
PD1L468 (SEQ ID NO: 18)	GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTC TGTCTCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGC CAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCACTGGTAC CAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCCTCGGCTGCTGATCT ACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCG GTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTTTACACTG ACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGT ACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTT CGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG
PD1L469 (SEQ ID NO: 19)	GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTC TGTCTCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGC CAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCACTGGTAC CAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCCTCGGCTGCTGATCT ACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCG GTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACACACTG ACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGT ACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTT CGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG
PD1L28 (SEQ ID NO: 63)	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCA CATCAGTAAGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGC CAGTCAGAATGTGGGCACTAATGTAGCCTGGTATCAA CAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACT CGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTT CACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACC ATCACCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAATATT TCTGTCAGCAATATAACATCTATCCGTACACGTTTCGG ATCGGGGACCAAGCTGGAAATGAAA
PD1L470 (SEQ ID NO: 64)	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCG CCTCTGTGGGAGATCGGGTGACAATCACCTGCAAGGC CAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGAAAAAGCCCCCTAAGAGCCTGATCTACA GCGCCAGCTACCGGTACAGCGGCGTGCTTCTCGGTT TAGCGGCTCTGGAAGCGGAACAGATTTACACTGACC ATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATACT ACTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGG CCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG

PD1L471 (SEQ ID NO: 65)	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCG CCTCTGTGGGAGATCGGGTGACAATCACCTGCAAGGC CAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGTACCAG CAGAAACCTGAAAAAGCCCCTAAGGCCCTGATCTACA GCGCCAGCTACCGGTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTT TAGCGGCTCTGGAAGCGGAACAGATTTCACACTGACC ATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATACTT TTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGC CAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG
PD1L43 (SEQ ID NO: 101)	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACTCTCCAATCCAG TCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATT TGAATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCA GCTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGA GTCCCAGACAGGTTTCAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTG ATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGA TGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTC CGCTCACGTTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATGAA A
PD1L472 (SEQ ID NO: 102)	GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGT GACACCTGGCGAACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGC AGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCACCTACC TGAAGTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCA GCTGCTGATCTACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGC GTGCCTGATCGGTTTAGCGGCTCTGGAAGCGGCACAG ACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTGGAAAGCCGAGGA CGTGGGAGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTG CCCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAAAGGTGGAGATCA AG
PD1L473 (SEQ ID NO: 103)	GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGT GACACCTGGCGAACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGC AGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCACCTACC TGAAGTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCA GCTGCTGATCTACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGC GTGCCTGATCGGTTTAGCAGCTCTGGAAGCGGCACAG ACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTGGAAAGCCGAGGA CGTGGGAGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTG CCCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAAAGGTGGAGATCA AG

表 12.

mAb	HC

PD1B505 HC (SEQ ID NO: 20)	DVQLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVK QAPGKGLKWMGWINIETGEPTYADDFKGRFAFSLETS STAYLQINNKNEDTATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQ GTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B742 、 PD1B743 HC (SEQ ID NO: 21)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWV RQAPGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTS VSTAYLQICSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B878 HC (SEQ ID NO: 22)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWV RQAPGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTS VSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B506 HC (SEQ ID NO: 66)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWV KQRPQGLEWIGEINPNNGGINYNEKFKKKATLTVDKS SSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTL TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

PD1B750 、 PD1B751 HC (SEQ ID NO: 67)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B845 HC (SEQ ID NO: 68)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNAGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B846 HC (SEQ ID NO: 69)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNDAGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B847 HC (SEQ ID NO: 70)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNQGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

PD1B848 HC (SEQ ID NO: 71)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNKGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B849 HC (SEQ ID NO: 72)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNEGGINYAQKFQGRVTLTVD KSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B850 HC (SEQ ID NO: 73)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHW VRQAPGQGLEWMGEINPNNIGINYAQKFQGRVTLTVDK SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B512 HC (SEQ ID NO: 104)	QVTLKESGPGLLQPSQTLSTCSFSGFSLSTSGMGVSWIR QPSGKGLEWLAHIYWDDDKRYNP SLKSRLTISKDTSSN QVFLKITSVDTADTGTYYCVRKGYDYGYVMDYWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

PD1B756 、 PD1B757 HC (SEQ ID NO: 105)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIR QPPGKALEWLAHIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKN QVVLTMTNMDPVDGTGYCYVRKGYDYGYVMDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

表 13.

mAb	LC (SEQ ID NO:)
PD1B505 LC (SEQ ID NO: 26)	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQ KPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSM EAEDAATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B742 LC (SEQ ID NO: 27)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQK PGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B743 、 PD1B878 LC (SEQ ID NO: 28)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQK PGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEP EDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B506 LC (SEQ ID NO: 82)	DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQ QKPGQSPKALIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTITN VQSEDLAEYFCQQYNIYPYTFGSGGTKLEMKRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVY ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B750 、 PD1B845 、 PD1B846 、 PD1B847 、 PD1B848 、 PD1B849 PD1B850 LC (SEQ ID NO: 83)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQ KPEKAPKSLIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQYNIYPYTFGQGGTKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

PD1B751 LC (SEQ ID NO: 84)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVGTNVAWYQQ KPEKAPKALIYSASYRYSQVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYFCQQYNIYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B512 LC (SEQ ID NO: 108)	DIVMTQAALSNPVTLGTSASISCRSSKSLHNSNGITYLN WYLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSSSGSGTDFTL RISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGSGTKLEMKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B756 LC (SEQ ID NO: 109)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLHNSNGITYLNW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSGSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B757 LC (SEQ ID NO: 110)	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSKSLHNSNGITYLNW YLQKPGQSPQLLIYQMSNLAGVDPDRFSSSGSGTDFTLK ISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表 14.

HC cDNA (SEQ ID NO:)

PD1B505 HC (SEQ ID NO: 23)
GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGA
CAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACAGACTATTCA
ATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCT
GGATAAACATTGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGG
ACGGTTTGCCTTCTCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGA
TCAACAACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCTAGAGAT
TACTACGGTACTTACTTCTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCAC
TCTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG
CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC
CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC
CGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B742, PD1B743 HC (SEQ ID NO: 24)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGC
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCT
GGATCAACATCGAGACCGGCGAGCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGG
ACGGTTCGTGTTTACGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGA
TCTGCTCTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGAC
TACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACT
GGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCG
CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGAC
CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC
CGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B878 HC (SEQ ID NO: 25)
CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCTGGCGCCT
CCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAGC
ATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCT
GGATCAACATCGAGACAGGCGAGCCCACATACGCCCAGGGCTTTACCGG
CAGATTTCGTGTTTCAGCCTGGACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGA
TCAGCTCTCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGAC
TACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCCT
GGTTACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGG
CACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCG
CCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCGAC
CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG
GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC
CGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG
GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGC
CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCG
ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAA
GACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATG
CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B506 HC (SEQ ID NO: 74)
CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGAAGCCTGGGGCTT
CAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAG
AGATTAATCCTAACAATGGTGGTATTAATTACAATGAGAAGTTCAAGAA
GAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAG
CTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAATAGA
CTACTATGATTACGGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCT
CCTCAGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAGAAACCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B750, PD1B751 HC (SEQ ID NO: 75)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACAACGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B845 HC (SEQ ID NO: 76)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACAACGCCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAAGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGAGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAGAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B846 HC (SEQ ID NO: 77)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACGACGCCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTACAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACACCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B847 HC (SEQ ID NO: 78)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACCAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTTCAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACACCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAGAAACCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTCTTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B848.HC (SEQ ID NO: 79)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACAAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTTCAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B849 (SEQ ID NO: 80)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACGAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTTCAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTAAACCCAA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B850 HC (SEQ ID NO: 81)
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGG
ATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCG
AGATCAACCCCAACAACATCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTTCAGGG
ACGGGTGACCCTGACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAA
CTGTCTCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGA
CTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTG
TCTTCTGCCTCCACCAAGGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC
TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACACCCAGACCTAC
ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG
TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCA
CCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTTCCCA
GGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGG
ACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGG
CGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAAC
AGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT
GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCC
CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAC
AGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG
AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCCTCC
CGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGG
ACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCA
TGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

PD1B512 HC (SEQ ID NO: 106)
CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGTTATTGCAGCCCTCCCAGAC
CCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTCTGGTAT
GGGTGTGAGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTG
GCACACATTTACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGAAGA
GCCGGCTCACAATCTCCAAAGATACCTCCAGCAACCAGGTATTCCTCAAG
ATCACCAGTGTGGACACTGCAGATACTGGCACATACTACTGTGTTCGAAA
GGGCTACTATGATTACGGCTATGTAATGGACTACTGGGGTCAAGGGACC
ACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCT
GGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC
CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAG
GCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCA
GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG
CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG
GTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCC
CACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTC
CCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG
GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCC
TGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGG
CAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAG
CCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B756, PD1B757 HC (SEQ ID NO: 107)
CAGATCACACTGAAAGAATCTGGACCTACACTGGTGAAACCTACACAGA CCCTGACACTGACCTGTACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGC ATGGGCGTGAGCTGGATTCGGCAGCCTCCTGGAAAGGCCCTGGAATGGC TGGCCACATCTACTGGGACGACGACAAGCGGTACAGCCCTAGCCTGAA GTCTCGGCTGACAATCACCAAGGATACCTCTAAGAACCAGGTGGTGCTG ACAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGGCACCTACTACTGCGTGC GGAAGGGCTACTACGACTACGGCTACGTGATGGACTACTGGGGCCAGGG AACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCC CCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGA CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTT GGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACAT GCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC TTCCCCCCTAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGT CACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCC AACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTC TACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGGAACGTCT TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

表 15.

LC cDNA (SEQ ID NO:)
PD1B505 LC (SEQ ID NO: 29)
CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCTAGGGGA ACGGGTACCATGACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTCCAGTTACT TGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACCTCTGGATTTAT AGCACATCCAACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGG GTCTGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATG CTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCATCGTTCCCCGCTCACGTTCCGGTG CTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

PD1B742 LC (SEQ ID NO: 30) GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGA ACGGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTAC CTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTA CAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCG GATCTGGCACAGATTTTACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGAT TTTGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGG CCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTC TTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B743, PD1B878 LC (SEQ ID NO: 31) GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGA AAGAGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTGTCCAGCAGCTACC TGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGCCCCCTCGGCTGCTGATCTAC AGCACAAGCAATCTGGCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGG AAGCGGCACCGACTACACCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGAC TTCGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGG CCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTT GTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAG CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B506 LC (SEQ ID NO: 85) GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAAGAGA CAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGCACTAATGTA GCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTC GGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGAT CTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAATGTGCAGTCTGAAGACTTG GCAGAATATTTCTGTGTCAGCAATATAACATCTATCCGTACACGTTTCGGATC GGGGACCAAGCTGGAAATGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGT GTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

PD1B750、PD1B845、PD1B846、PD1B847、PD1B848、PD1B849、PD1B850 LC (SEQ ID NO: 86) GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTCTGTGGGAGA TCGGGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTG GCCTGGTACCAGCAGAAACCTGAAAAAGCCCCTAAGAGCCTGATCTACA GCGCCAGCTACCGGTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGA AGCGGAACAGATTTTCACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCC AGGGAACAAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B751 LC (SEQ ID NO: 87) GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTCTGTGGGAGA TCGGGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTG GCCTGGTACCAGCAGAAACCTGAAAAAGCCCCTAAGGCCCTGATCTACA GCGCCAGCTACCGGTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGA AGCGGAACAGATTTTCACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCCACATACTTTTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCC AGGGAACAAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTT CATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAG GTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAG CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B512 LC (SEQ ID NO: 111) GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAAC ATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATG GCATCACTTATTTGAATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAG CTCCTGATTTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTT CAGTAGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACTGAGAATCAGCAGAGTG GAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCC GCTCACGTTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATGAAACGTACGGTGGCT GCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT

PD1B756 LC (SEQ ID NO: 112) GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACCTGGCGA ACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAAC GGCATCACCTACCTGAACTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCA GCTGCTGATCTACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGT TTAGCGGCTCTGGAAGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTG GAAGCCGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTGC CCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT PD1B757 LC (SEQ ID NO: 113) GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACCTGGCGA ACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAAC GGCATCACCTACCTGAACTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCA GCTGCTGATCTACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGT TTAGCAGCTCTGGAAGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTG GAAGCCGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTGC CCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGG AACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGA GAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAA CAGGGGAGAGTGT

【0494】 本文提供之編碼抗體 VH、VL、HC、及 LC 之 cDNA 序列可經密碼子最佳化以在各種細胞中表現，例如以在 HEK 或 CHO 細胞中表現。下文顯示可用於編碼及表現 PD1B878 及 PD1B849 VH、VL、HC、及 LC 之額外 cDNA 序列。

SEQ ID NO: 132 PD1B878 VH cDNA

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCTG
GCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTT
ACCGACTACAGCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAG

GCTTGGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACAGGCGAGCC
CACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTCGTGTTCAGCCTGG
ACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAG
GCCGAGGATAACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACTACGG
CACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGGCACCCTGG
TTACCGTTTCTTCT

SEQ ID NO: 133 PD1B878 VL cDNA

GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCC
AGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTG
TCCAGCAGCTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGC
CCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACAAGCAATCTGGCCAGCGGCA
TCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGAAGCGGCACCGACTACACC
CTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACT
ACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGGCCAGGG
CACCAAGCTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 134 PD1B878 HC cDNA

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAACCTG
GCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTT
ACCGACTACAGCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAG
GCTTGGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACAGGCGAGCC
CACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTCGTGTTCAGCCTGG
ACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAG

GCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACTACGG
 CACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGGCACCCTGG
 TTACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCC
 TGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCT
 GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG
 TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCC
 CGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG
 GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGGCACCCAGACCTACATCTG
 CAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGT
 GCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC
 CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGA
 GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
 GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGC
 CAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
 GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG
 GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC
 CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
 GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGA
 CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
 CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG
 AGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGG
 CTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGT
 GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT

CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGG
GTAAA

SEQ ID NO: 135 PD1B878 LC cDNA

GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCC
AGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTG
TCCAGCAGCTACCTGCACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGC
CCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACAAGCAATCTGGCCAGCGGCA
TCCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGAAGCGGCACCGACTACACC
CTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACT
ACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGGCCAGGG
CACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCT
TCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTACC
TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA
AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC
AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA
GCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAA
ACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC
TCGCCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO: 136 PD1B849 VH cDNA

CAAGTGCAGCTGGTGCAATCTGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCTG
GCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTT
ACCACCTACTGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAG

GCTTGGAGTGGATGGGCGAGATCAACCCCAATGAAGGCGGCAT
CAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCCTGACCGTG
GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCCGGCTGA
GATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTAC
GACTACGGCGGCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTC
CTCT

SEQ ID NO: 137 PD1B849 VL cDNA

GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGT
GGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACGTG
GGCACCAATGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCC
CTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTACAGATACAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTTTCTGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCC
TGACAATTAGTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTAC
TGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCAC
CAAGCTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 138 PD1B849 HC cDNA

CAAGTGCAGCTGGTGCAATCTGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCTG
GCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTT
ACCACCTACTGGATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAG
GCTTGGAGTGGATGGGCGAGATCAACCCCAATGAAGGCGGCAT
CAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCCTGACCGTG
GACAAGAGCATCAGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCCGGCTGA

GATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTAC
 GACTACGGCGGCTATTGGGGGCCAGGGGCACACTGGTTACAGTGTC
 CTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT
 CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT
 GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
 TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
 ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT
 CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC
 AAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAGCACC
 TGAATCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAAC
 CCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC
 GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA
 ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC
 GTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
 ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGA
 GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
 GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC
 AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGAC
 ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACT
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG
 GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC

CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO: 139 PD1B849 LC cDNA

GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGT
GGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACGTG
GGCACCAATGTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCC
CTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTACAGATACAGCGGCGTG
CCAAGCAGATTTTCTGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCC
TGACAATTAGTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTAC
TGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCAC
CAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCA
TCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT
GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGT
ACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG
GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGC
CTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAAC
ACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

【0495】 圖 2A 及圖 2B 分別顯示 PD1B505 譜系 mAb 之 VH 及 VL 胺基酸序列之比對。

【0496】 圖 3A 及圖 3B 分別顯示 PD1B506 譜系 mAb 之 VL 及 VL 胺基酸序列之比對。

【0497】 圖 4A 及圖 4B 分別顯示 PD1B512 譜系 mAb 之 VH 及

VL 胺基酸序列之比對。

實例 4. 人源化抗 PD-1 抗體抑制抗原特異性 T 細胞

【0498】 所選人源化抗體之特徵在於其抑制 CMV 特異性回憶檢定（實例 1 中所述之 CMV-PBMC 檢定）中之經活化之 T 細胞的能力。如表 16 所示，親本抗體 PD1B505 及 PD1B506 展現幾個單獨實驗中三個不同供體間評定之經活化之 T 細胞的穩健抑制，其中該等結果顯示為 10 μ g/ml mAb 下的 T 細胞增生抑制百分比(%)。圖 5A 顯示 PD1B505 ($57.8\% \pm 9.5\%$)及 PD1B506 ($77.0\% \pm 7.8\%$)在相較於同型對照（人類 IgG1）($-9.5\% \pm 28.8\%$)時的平均抑制%及 STDEV。如表 17 作為 10 μ g/ml 下的抑制%所示，人源化抗體 PD1B743、PD1B750、及 PD1B756 亦抑制 T 細胞活化。圖 5B 顯示 PD1B743 ($58.0\% \pm 11.3\%$) PD1B750 ($65.9\% \pm 13.2\%$)、PD1B756 ($36.7\% \pm 15.5\%$)在相較於同型對照（人類 IgG1）($3.5\% \pm 25.6\%$)時的平均抑制%及 STDEV。從分析中排除展現超過 25% STDEV 之檢定。如表 18 所示，經工程改造之抗體 PD1B878 及 PD1B849 類似地抑制經活化之 T 細胞。圖 5C 顯示 PD1B878 ($78.3\% \pm 18.1\%$)及 PD1B849 ($69.0\% \pm 4.0\%$)在相較於同型對照（人類 IgG1）($4.1\% \pm 28.7\%$)時的平均抑制%及 STDEV。

表 16.

	PD1B505		PD1B506		同型	
供體	平均值	STDEV	平均值	STDEV	平均值	STDEV

D1	86.5	9.0	95.2	1.4	4.7	13.3
D2	74.8	0.8	100.1	3.3	13.2	12.9
D1	77	23.0	98	9.8	4.2	33.6
D2	87.7	3.7	100.0	5.8	-16.6	30.6
D3	0.7	8.3	49.5	11.4	6.1	5.7
D1	77.1	4.1	87.8	4.0	-33.1	59.1
D1	69.7	5.4	85.2	2.7	3.1	24.5
D3	63.4	4.9	101.4	8.7	-23.5	44.3
D1	84.5	7.2	86.4	6.5	-35.6	60.4
D1	76.6	2.5	103.1	5.2	-17.7	28.1
D1	49.8	12.7	64.2	11.5	-14.9	19.5
D1	-7.0	17.1	3.8	12.1	-20.0	29.3
D2	49.1	16.6	76.6	6.8	-0.9	28.1
D1	20.1	17.0	26.2	20.7	-2.0	14.2

表 17.

	PD1B743		PD1B750		PD1B756		同型	
供體	平均值	STDEV	平均值	STDEV	平均值	STDEV	平均值	STDEV
D1	90.1	3.1	97.2	10.0	59.3	18.2	-17.7	28.1
D3	21.1	13.8	74.9	16.7	27.4	14.2	-6.6	17.7
D4	30.5	23.6	24.2	15.5	0.3	17.1	2.7	7.7
D5	64.0	5.9	75.0	9.9	69.3	12.8	14.1	35.6
D1	66.7	14.8	58.1	19.8	27.4	15.4	-13.1	45.2
D3	35.1	8.2	55.6	5.8			0.5	20.8
D1	84.2	2.2	72.1	18.8			43.1	17.5
D1	58.4	8.4	64.7	7.3			5.8	31.6
D1	72.1	21.4	71.6	14.8			2.5	25.9

表 18.

	PD1B878		PD1B849		同型	
供體	平均值	STDEV	平均值	STDEV	平均值	STDEV
D1			64.3	2.5	5.8	31.6
D1	78.3	18.1	73.7	5.6	2.5	25.9

實例 5. PD-1 抗體以高親和力結合人類 PD-1

【0499】 使用 SPR 如實例 1 中所述測量親本及人源化抗體對 PD-1 之親和力。

【0500】 表 19 顯示親和力測量之結果。抗體結合 PD-1 之 K_D 介

於 5.2×10^{-8} M 與 2.1×10^{-8} M 之間。

表 19.

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K _D (M)
PD1B505	8.11E+04	2.36E-03	2.91E-08
PD1B742			
PD1B743	9.15E+04	3.00E-03	3.28E-08
PD1B878	5.98E+04	3.51E-03	5.89E-08
PD1B506	1.95E+05	1.02E-02	5.24E-08
PD1B750	3.59E+05	8.32E-03	2.32E-08
PD1B751			
PD1B845*	3.51E+05	8.43E-03	2.40E-08
PD1B846*	3.49E+05	7.53E-03	2.16E-08
PD1B847*	3.03E+05	7.44E-03	2.46E-08
PD1B848*	2.53E+05	9.91E-03	3.92E-08
PD1B849	1.88E+05	8.83E-03	4.71E-08
PD1B850*	3.13E+05	7.19E-03	2.30E-08
PD1B512			
PD1B756	1.18E+05	2.14E-03	1.81E-08
PD1B757			
*將結合評定為粗上清液			

實例 6. PD-1 抗體差異阻斷 PD-1/配體相互作用

【0501】 藉由使用實例 1 中所述之方案評估抗體對過表現 PD-1 或 PD-1 配體（PD-L1 或 PD-L2）之細胞之叢聚的作用來評定配體阻斷。較低的記錄之雙陽性事件之百分比(%)指示經測試 mAb 阻斷 PD-1 結合至經測試配體。

【0502】 圖 6A 顯示在用 PD1B743、PD1B750、或 PD1B756 處理細胞之後保持的 PD-1-HEK 及 PD-L1-HEK 細胞團簇%。PD1B743 及 PD1B756 未阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，而 PD1B750 會阻斷。類似地，PD1B743 及 PD1B756 未阻斷 PD-L2 結合至 PD-1，而 PD1B750 會阻斷（圖 6B）。將已知的抗 PD-1 配體阻斷 mAb 用作實驗中之陽性

對照。

實例 7. 抗體之表位分級

【0503】 在初始矩陣檢定中使用嵌合抗體遵循實例 1 中所述之方案來識別五個不同的表位分級。分級 4 及分級 5 不與任何其他分級交叉競爭。分級 1、分級 2、及分級 3 部分重疊；分級 1 與分級 2 及分級 3 競爭，且分級 2 及分級 3 與分級 1 競爭。分級 1、分級 2、分級 3、及分級 4 不阻斷 PD-L1 結合至 PD-1，而分級 5 確實阻斷 PD-L1/PD-1 相互作用。圖 7 顯示不同表位分級及各分級內之抗體。

【0504】 進行使用同型對照作為所添加之第一抗體的對照實驗，以展現第二抗體如何單獨結合至人類 PD-1。接著在競爭實驗中，在此步驟起始後 180 秒時獲取第二抗體之締合信號(nm)。將各潛在競爭抗體之信號與來自 3 次運行的在同型對照後添加之相同抗體之信號之平均值進行比較。判定此等信號之比率。若比率低於 0.7，則判定第二抗體不能結合至人類 PD-1，且該兩種抗體共享同一表位。若比率大於 0.7，則判定第二抗體可在存在第一抗體之情況下結合，且因此該兩種抗體結合至非競爭性表位。

【0505】 預期人源化及 PTM 工程改造不會導致表位之偏移，因此預期 PD1B743、PD1B742、及 PD1B878 與親本嵌合分級 1 PD1B505 結合同一表位。相似地，預期 PD1B750、PD1B751、及 PD1B849 與親本嵌合分級 5 PD1B506 結合同一表位，且預期 PD1B756 與親本嵌合分級 2 PD1B512 結合同一表位。

【0506】 PD1B503 包含分別為 **SEQ ID NO: 114** 及 **115** 之 VH 及 VL。

【0507】 PD1B517 包含分別為 **SEQ ID NO: 116** 及 **117** 之 VH 及 VL。

SEQ ID NO: 114 PD1B503 VH (PD1H96)

QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYDINWVRQRPEQG
LEWIGWIFPGDGSTKYNEKFKGKATLTDDKSSSTAYMQFSRLTSED
SAVYFCARGGMRQLGRFVYWGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO: 115 PD1B503 VL (PD1L32)

DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRL
IYAASLTDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTSSLESEDFADYYCLQYASN
PYTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 116 PD1B517 VH (PD1H73)

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNVKDTYFHWVKQRPDQG
LEWIGRIVSANGDTKYAPKLQDKATITDDTSSNTAYLQLSRLTSED
AVYYCVLIYYGFEEGDFWGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO: 117 PD1B517 VL (PD1L34)

DIVMTQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINWLSWYQQKPGNVPKL
LIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLNISLQPEDATYYCQQGQS

FPLTFGAGTKLELK

實例 8. PD1B878 之親和力成熟

【0508】 為了改善 PD1B878 之結合親和力，在重鏈及輕鏈兩者上執行 CDR 掃描。設計非組合庫以使所有六個 CDR（HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3）之每個位置多樣化。

簡言之，如 WO2009/085462、Shi 等人，*J Mol Biol* 397: 385-396 (2010)、及 Tornetta 等人 *J Immunol Methods* 360: 39-46 (2010)中所述，且對限制酶切點稍加修飾，在 pIX 噬菌體 Fab 展示系統中建構 Fab 庫。此等庫係針對生物素化的人類 PD-1/PDCD1 (Acro Biosystems. Cat# PD1-H82E4)，根據所屬技術領域中已知的淘選方案，如 WO2009/085462 及 Shi 等人，*J Mol Biol* 397: 385-396 (2010)中所述者進行淘選。藉由輔助性噬菌體感染產生噬菌體。藉由添加小珠擷取黏合劑以形成小珠/抗原/噬菌體錯合物。在最終洗滌之後，藉由感染指數生長的 TG-1 大腸桿菌細胞來援救噬菌體。

【0509】 為了追蹤篩選，自 TG-1 大腸桿菌細胞之整夜培養製備質體 DNA，且藉由 NheI/SpeI 消化切除 pIX 基因。連接後，將 DNA 轉形入 TG-1 細胞且在 LB/瓊脂盤上生長整夜。第二天，挑取群落，生長整夜，且將培養物用於(i) V 區之群落測序，及(ii) Fab 生產之誘導。為了 Fab 生產，將整夜培養物在新培養基中稀釋 100 倍，且在 37 °C 條件下生長 5 至 6 小時。藉由添加含有 IPTG 之新鮮培養基誘導 Fab

生產且培養物在 30℃生長整夜。第二天，將培養物自旋沉降，且使用包含可溶性 Fab 蛋白之上清液進行 Fab ELISA。對於 ELISA，藉由多株抗 Fd(CH1)抗體將可溶性 Fab 蛋白捕獲至盤上。洗滌及阻斷後，加入 5 nM 濃度之生物素化的人類 PD-1/PDCD1。該濃度能夠進行 Fab 變異體之排序，其經定義為相對於親本之倍數變化，其中親本 Fab 作為所有盤之對照存在，經定義為 100%結合。藉由 HRP 接合之鏈黴親和素偵測生物素化的人類 PD-1，且在盤讀取器中測量化學發光。根據該標準，選擇相對於親本 Fab 以 10 倍或更高倍數結合人 PD-1 的 3 個重鏈及 2 個輕鏈。

【0510】 表 20 顯示在 VH 之 HCDR2 中之位置 57 處及 VL 之 LCDR1 中之位置 29 或 30 處具有取代的變異體。表 21 顯示該等抗體之 CDR 之 SEQ ID NO。表 22 顯示 VH、VL、HC、及 LC 胺基酸序列之 SEQ ID NO。表 23 顯示編碼抗體之 VH、VL、HC、及 LC 之多核苷酸之 SEQ ID NO。表 24 顯示 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 胺基酸序列。表 25 顯示 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。表 26 顯示 VH 胺基酸序列。表 27 顯示 VL 胺基酸序列。親和力成熟之變異體經預期將與親本抗體 PD1B878 一樣結合 PD-1 上的相同表位。

表 20.

mAb ID	VH 胜肽 ID	相較於親本之 VH 突變	VL 胜肽 ID	相較於親本之 VL 突變
PD1B1085	PD1H585	E57Y	PD1L469	
PD1B1086	PD1H586	E57H	PD1L469	
PD1B1087	PD1H587	E57W	PD1L469	
PD1B1088	PD1H405		PD1L651	V29F
PD1B1089	PD1H405		PD1L652	S30P
PD1B1090	PD1H585	E57Y	PD1L651	V29F

PD1B1091	PD1H586	E57H	PD1L651	V29F
PD1B1092	PD1H587	E57W	PD1L651	V29F
PD1B1093	PD1H585	E57Y	PD1L652	S30P
PD1B1094	PD1H586	E57H	PD1L652	S30P
PD1B1095	PD1H587	E57W	PD1L652	S30P

表 21.

抗體	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PD1B1085	2	145	4	5	6	7
PD1B1086	2	146	4	5	6	7
PD1B1087	2	147	4	5	6	7
PD1B1088	2	3	4	148	6	7
PD1B1089	2	3	4	149	6	7
PD1B1090	2	145	4	148	6	7
PD1B1091	2	146	4	148	6	7
PD1B1092	2	147	4	148	6	7
PD1B1093	2	145	4	149	6	7
PD1B1094	2	146	4	149	6	7
PD1B1095	2	147	4	149	6	7

表 22.

mAb ID	VH 胜肽 ID	VL 胜肽 ID	VH SEQ ID NO :	VL SEQ ID NO:	HC SEQ ID NO:	LC SEQ ID NO:
PD1B1085	PD1H585	PD1L469	140	16	150	28
PD1B1086	PD1H586	PD1L469	141	16	151	28
PD1B1087	PD1H587	PD1L469	142	16	152	28
PD1B1088	PD1H405	PD1L651	10	143	22	153
PD1B1089	PD1H405	PD1L652	10	144	22	154
PD1B1090	PD1H585	PD1L651	140	143	150	153
PD1B1091	PD1H586	PD1L651	141	143	151	153
PD1B1092	PD1H587	PD1L651	142	143	152	153
PD1B1093	PD1H585	PD1L652	140	144	150	154
PD1B1094	PD1H586	PD1L652	141	144	151	154
PD1B1095	PD1H587	PD1L652	142	144	152	154

表 23.

mAb ID	VH 肽名稱	VL 肽名稱	VH cDNA SEQ ID NO:	VL cDNA SEQ ID NO:	HC cDNA SEQ ID NO:	LC cDNA SEQ ID NO:
PD1B1085	PD1H585	PD1L469	155	19	160	31
PD1B1086	PD1H586	PD1L469	156	19	161	31
PD1B1087	PD1H587	PD1L469	157	19	162	31

PD1B1088	PD1H405	PD1L651	13	158	25	163
PD1B1089	PD1H405	PD1L652	13	159	25	164
PD1B1090	PD1H585	PD1L651	155	158	160	163
PD1B1091	PD1H586	PD1L651	156	158	161	163
PD1B1092	PD1H587	PD1L651	157	158	162	163
PD1B1093	PD1H585	PD1L652	155	159	160	164
PD1B1094	PD1H586	PD1L652	156	159	161	164
PD1B1095	PD1H587	PD1L652	157	159	162	164

表 24.

抗體	HCDR1 (SEQ ID NO:)	HCDR2 (SEQ ID NO:)	HCDR3 (SEQ ID NO:)
PD1B1085	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGYPT (SEQ ID NO: 145)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1086	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGHPT (SEQ ID NO: 146)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1087	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGWPT (SEQ ID NO: 147)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1088	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1089	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGEPT (SEQ ID NO: 3)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1090	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGYPT (SEQ ID NO: 145)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1091	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGHPT (SEQ ID NO: 146)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1092	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGWPT (SEQ ID NO: 147)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1093	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGYPT (SEQ ID NO: 145)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1094	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGHPT (SEQ ID NO: 146)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)
PD1B1095	GYTFTDYSMH (SEQ ID NO: 2)	WINIETGWPT (SEQ ID NO: 147)	DYYGTYFYAMDY (SEQ ID NO: 4)

表 25.

抗體	LCDR1 (SEQ ID NO:)	LCDR2 (SEQ ID NO:)	LCDR3 (SEQ ID NO:)
PD1B1085	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1086	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 5)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1087	TASSSVSSSYLH	STSNLAS	HQYHRSPLT

	(SEQ ID NO: 5)	(SEQ ID NO: 6)	(SEQ ID NO: 7)
PD1B1088	TASSSFSSSYLH (SEQ ID NO: 148)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1089	TASSVPSSYLH (SEQ ID NO: 149)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1090	TASSSFSSSYLH (SEQ ID NO: 148)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1091	TASSSFSSSYLH (SEQ ID NO: 148)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1092	TASSSFSSSYLH (SEQ ID NO: 148)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1093	TASSVPSSYLH (SEQ ID NO: 149)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1094	TASSVPSSYLH (SEQ ID NO: 149)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)
PD1B1095	TASSVPSSYLH (SEQ ID NO: 149)	STSNLAS (SEQ ID NO: 6)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 7)

表 26.

VH 肽名稱	VH 胺基酸序列	SEQ ID NO:
PD1H585	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSM HWVRQAPGQGLEWMGWINIETGYPTYAQGFTGR FVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG TYFYAMDYWGQGTLVTVSS	140
PD1H586	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSM HWVRQAPGQGLEWMGWINIETGHPTYAQGFTGR FVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG TYFYAMDYWGQGTLVTVSS	141
PD1H587	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTDYSM HWVRQAPGQGLEWMGWINIETGWPTYAQGFTGR FVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG TYFYAMDYWGQGTLVTVSS	142

表 27.

VL 肽名稱	VL 胺基酸序列	SEQ ID NO:
PD1L651	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFSSSYLHW YQQKPG LAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDY TLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK	143
PD1L652	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSVPSSYLHW YQQKPG LAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDY TLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK	144

SEQ ID NO: 150 PD1B1085、PD1B1090、PD1B1093 HC

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQ
GLEWMGWINIETGYPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAE
DTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

SEQ ID NO: 151 PD1B1086 、 PD1B1091 、 PD1B1094 HC

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQ
GLEWMGWINIETGHPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAE
DTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

SEQ ID NO: 152 PD1B1087 、 PD1B1092 、 PD1B1095 HC

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQ
GLEWMGWINIETGWPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAE
DTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

SEQ ID NO: 153 PD1B1088 、 PD1B1090 、 PD1B1091 、 PD1B1092

LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFSSSYLHWYQQKPGAPRL
LIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHR
SPLTFGQGTEKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 154 PD1B1089 、 PD1B1093 、 PD1B1094 、 PD1B1095

LC

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVPSYLHWYQQKPGAPRL
 LIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHR
 SPLTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
 PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKAD
 YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 155 PD1H585 cDNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTG
 GAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTC
 ACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGG
 GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTATCCC
 ACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGA
 TACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGC
 CGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCA
 CCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTG
 ACAGTGTCTTCT

SEQ ID NO: 156 PD1H586 cDNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTG
 GAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTC
 ACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGG
 GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCCATCCC
 ACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGA

TACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGC
CGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCCGGGACTACTACGGCA
CCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTG
ACAGTGTCTTCT

SEQ ID NO: 157 PD1H587 cDNA

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTG
GAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTC
ACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGG
GCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTGGCC
CACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGG
ATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGG
CCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCCGGGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGT
GACAGTGTCTTCT

SEQ ID NO: 158 PD1L651 cDNA

GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCC
TGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCTTC
AGCAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGG
CCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGC
ATCCCTGATCGGTTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACAC
ACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACT
ACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGG

AACAAAGCTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 159 PD1L652 cDNA

GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCC
TGGAGAACGGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTG
CCAAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGG
CCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCGCAACCTGGCCAGCGGC
ATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACAC
ACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACT
ACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGG
AACAAAGCTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 160 PD1B1085 、PD1B1090 、PD1B1093 HC cDNA

TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACCTCCCGTTGCGGTGCTGTAAACG
GTGGAGGGCAGTGTAAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGC
GCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTTCCTT
TCCATGGGTCTTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCC
AGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGGCTTGGGTGTGGACCTT
GCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAAGGTGC
AGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTC
TGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACT
ACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGA
ATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTATCCCACCTACG
CCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCT

GTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGA
TACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACT
TCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGT
GTCTTCTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT
TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA

GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
 ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
 TGATAGTTCGAATTCCTAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAG
 TTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTAT
 TTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGC
 TGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTT
 CAGG TTCAGGGGGAGGTGTGGGA

SEQ ID NO: 161 PD1B1086、PD1B1091、PD1B1094 HC cDNA

TCTGATAAGAGTCAGAGGTAAC TCCGTTGCGGTGCTGTTAACG
 GTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGC
 GCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTTCCTT
 TCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCC
 AGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGGCTTGGGTGTGGACCTT
 GCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAGGTGC
 AGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTC
 TGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACT
 ACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGA
 ATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCCATCCCACCTACG
 CCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCT
 GTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGA
 TACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACT
 TCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGT
 GTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC

CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTG
 CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
 AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG
 TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGT
 GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGA
 GCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAG
 CACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCA
 AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
 CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
 GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
 ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
 TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
 GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
 ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
 CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
 GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
 CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT
 TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
 GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
 ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
 TGATAGTTCGAATTCCTAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAG
 TTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTAT

TTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGC
TGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTT
CAGG TTCAGGGGGAGGTGTGGGA

SEQ ID NO: 162 PD1B1087 、 PD1B1092 、 PD1B1095 HC cDNA

TCTGATAAGAGTCAGAGGTA ACTCCCGTTGCGGTGCTGTAAACG
GTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGC
GCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCTT
TCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCC
AGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGGCTTGGGTGTGGACCTT
GCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAGGTGC
AGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTC
TGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACT
ACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGA
ATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTGGCCACCTACG
CCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCT
GTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGA
TACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACT
TCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGT
GTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC
CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTG
CCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTG
TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC

GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT
GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAG
CACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAA
GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGG
TCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAA
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAA
CAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT
TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA
GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC
ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
TGATAGTTCGAATTCCTAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAG
TTTGGACAAACCACAACCTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTAT
TTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTTATAAGC
TGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTT
CAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

SEQ ID NO: 163 PD1B1088 、 PD1B1090 、 PD1B1091 、 PD1B1092

LC cDNA

TCTGATAAGAGTCAGAGGTAAC TCCCGTTGCGGTGCTGTTAACG
 GTGGAGGGCAGTG TAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGC
 GCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTTCCTT
 TCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCC
 AGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGGCTTGGGTGTGGACCTT
 GCTATTCCTGATGGCGGCCGCCCAAAGTATACAGGCCGAGATCG
 TGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGAA
 CGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCTTCAGCAGCA
 GCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCCTCG
 GCTGCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTG
 ATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACACACTGACC
 ATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCA
 CCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAG
 CTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT
 CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTG
 TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
 TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA
 GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG
 CAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
 GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT
 CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGTGATTCGAATTC
 CTAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCAC

AACTAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTG
 ATGCTATTGCTTTATTTGTAACCAATTATAAGCTGCAATAACAAG
 TTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGG
 AGGTGTGGGA

SEQ ID NO: 164 PD1B1089 、 PD1B1093 、 PD1B1094 、 PD1B1095

LC cDNA

TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACCTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACG
 GTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGC
 GCGCCACCAGACATAATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTTCCTT
 TCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCC
 AGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGGCTTGGGTGTGGACCTT
 GCTATTCCTGATGGCGGCCGCCCAAAGTATACAGGCCGAGATCG
 TGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGAA
 CGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTGCCAAGCA
 GCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCG
 GCTGCTGATCTACAGCACCAAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTG
 ATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACACACTGACC
 ATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCA
 CCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAG
 CTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTT
 CCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTG
 TGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG
 TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGA

GTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG
CAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGT
CACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGTGATTCTGAATTC
CTAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCAC
AACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTG
ATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAACAAG
TTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGG
AGGTGTGGGA

【0511】 使用如實例 1 中所述之 SPR 測量抗體對人類及食蟹獼猴 PD-1 之親和力。抗體結合人類 PD-1 之 K_D 介於 1×10^{-8} M 至 10×10^{-10} M 之間（表 28）且結合食蟹獼猴 PD-1 之 K_D 介於 7×10^{-8} M 至 1×10^{-9} M 之間（表 26）。當與親本抗體比較時，大多數親和力成熟之 PD1B878 變異體之親和力改善約 100 倍。

表 28.

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
PD1B1085	1.56E+05	1.42E-04	9.11E-10
PD1B1086	1.24E+05	3.94E-04	3.19E-09
PD1B1087	1.66E+05	2.39E-04	1.44E-09
PD1B1088	3.13E+04	3.41E-04	1.09E-08
PD1B1089	5.86E+04	4.74E-04	8.09E-09
PD1B1090	1.06E+05	2.37E-05	2.23E-10
PD1B1091	7.77E+04	6.44E-05	8.30E-10
PD1B1092	1.40E+05	3.00E-05	2.14E-10
PD1B1093	1.25E+05	4.36E-05	3.49E-10
PD1B1094	1.05E+05	9.16E-05	8.71E-10
PD1B1095	1.51E+05	7.12E-05	4.71E-10

表 29.

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
PD1B1085	2.00E+05	1.29E-03	6.45E-09
PD1B1086	1.71E+05	5.44E-03	3.18E-08
PD1B1087	2.12E+05	2.47E-03	1.16E-08
PD1B1088	6.61E+04	4.79E-03	7.24E-08
PD1B1089	9.32E+04	8.39E-03	9.00E-08
PD1B1090	1.30E+05	1.85E-04	1.43E-09
PD1B1091	9.91E+04	9.24E-04	9.32E-09
PD1B1092	1.29E+05	4.11E-04	3.18E-09
PD1B1093	1.69E+05	3.68E-04	2.18E-09
PD1B1094	1.35E+05	1.62E-03	1.20E-08
PD1B1095	1.85E+05	7.81E-04	4.23E-09

【0512】 對於 PD1B1086、PD1B1090、及 PD1B1094，表徵其抑制 CMV 特異性回憶檢定（實例 1 中所述之 CMV-PBMC 檢定）中之經活化 T 細胞的能力。表 30 顯示在一個實驗中兩個供體之間的平均抑制百分比。所有測試抗體抑制 CMV 特異性回憶檢定之程度為 70% 或更高。

表 30.

	PD1B1086	PD1B1090	PD1B1094	IgG1
平均抑制%	72.7	74.8	77.9	6.0

實例 9. PD-1 促效性抗體選擇性地靶向長期活化之記憶 T 細胞

【0513】 已發現 PD-1 主要表現在記憶 T 細胞（CD45RO⁺細胞）上，而不表現在初始 T 細胞上，且發現 T 細胞活化時該表現上調。在經 CMV 勝肽刺激之記憶 T 細胞上，PD-1 表現增加（圖 8A）。

【0514】 對於抗體 PD1B849 及 PD1B878，利用 CMV 活化之 PBMC 測試其抑制活化之記憶 CD4⁺或 CD8⁺ T 細胞增生之能力。

PD1B849 及 PD1B878 兩者均抑制 CMV-PBMC 回憶檢定中之 CMV 特異性活化 PBMC 之增生（圖 8B）。

實例 10. PD-1 促效性抗體藉由 ADCC 耗盡經活化記憶 T 細胞而非靜止記憶 T 細胞

【0515】 對於 PD1B849 及 PD1B878，使用 NK 細胞或 PBMC 作為效應細胞測試其介導經活化記憶 T 細胞或靜止記憶 T 細胞之 ADCC 之能力。當與靜止記憶 T 細胞比較時，識別出經活化記憶 T 細胞具有更高的 PD-1 表現。根據實例 1 中所述之方案進行實驗。PD1B849 及 PD1B878 係表現在兩個單獨 CHO 細胞係中，一個細胞系產生具有正常 CHO 抗體醣化特徵之抗體，而另一個細胞系產生具有降低之碳水化合物海藻糖基含量之抗體（例如，低海藻糖(LF)細胞係）。經表現在低海藻糖細胞系中之抗體具有約 1-15%之海藻糖基含量。

【0516】 PD1B849 及 PD1B878 在 NK（圖 9A，左圖）細胞及 PBMC（圖 9A，右圖）效應細胞存在下均誘發經活化記憶 T 細胞之 ADCC。具有低海藻糖含量之抗體（PD1B849-LF 及 PD1B878-LF）展現出對記憶 T 細胞之較強的 ADCC 活性。PD1B849 及 PD1B878 在 NK 細胞（圖 10A，左圖）及 PBMC（圖 10B，右圖）效應細胞存在下均不能在表現低水準 PD-1 之靜止記憶 T 細胞中誘發可偵測之 ADCC。PD1B849-LF 及 PD1B878-LF 在 NK 細胞或 PBMC 存在下觸發低水準 ADCC。

實例 11. PD-1 促效性抗體不誘發 CDC

【0517】 對於 PD1B849 及 PD1B878，使用所添加的兔補體測試其介導經活化 pan T 細胞之 CDC 之能力。當與靜止 T 細胞比較時，經活化之 T 細胞具有更高的 PD-1 表現。根據實例 1 中所述之方案進行實驗。在所測試之濃度下，PD1B849 及 PD1B878 未誘發經活化 T 細胞之 CDC（圖 11）。陽性對照 OKT3 在補體存在時展現出對經活化 T 細胞之 CDC 活性，但在補體不存在時未展現對經活化 T 細胞之 CDC 活性。

實例 12. 親和力成熟之抗體不阻斷 PD-L1 結合至 PD-1

【0518】 對於所選抗體，測試其阻斷經 dextramer 化之 (dextramerized) PD-L1-Fc 結合至表現 Jurkat 細胞之 PD-1 之能力。根據下文所述之方案進行實驗。在所測試之濃度下，PD1B878、PD1B1090、及 PD1B1094 未阻斷 PD-L1 之結合（圖 12）。作為陽性對照，已顯示一種已知的拮抗劑抗體以劑量依賴性方式與 PD-L1 競爭結合至 PD-1。

【0519】 方法：以 4x 濃度製備生物素化的 PD-L1-Fc (Acro Biosystems)及 SA & APC 接合之 Dextramer (Immudex)，且以 100 nM:10 nM 之比率混合於染色緩衝液中。以與陰性或非特異性結合對照相同的方式製備生物素化的 IgG1-Fc 與 Dextramer 及 Dextramer 與單獨培養基之混合物。將該混合物用箔覆蓋且在準備實驗之其餘部分的同時在冰上培養一小時。在染色劑緩衝液中以 20 nM、2 nM、及

0.2 nM 之 2x 濃度製備測試抗體之連續稀釋液。在檢定當天收穫過表現 PD-1 之 Jurkat 細胞，且用染色劑緩衝液(BD Pharmingen)洗滌一次，該洗滌係藉由將細胞在 4°C 以 300 g 離心 5 分鐘。計數細胞，檢查活力，且以 2×10^6 個細胞/毫升再懸浮於染色劑緩衝液中。將細胞以 25 微升/孔(50000 個細胞/孔)添加至 U 形底之 96 孔檢定盤，隨後以 50 微升(μ L)/孔加入所製備之測試抗體。帶有抗體之細胞在冰上培養 15 分鐘。以 25 μ L/孔加入生物素化 PD-L1-Fc:Dextramer、生物素化 IgG1-Fc:Dextramer、及 Dextramer:緩衝液之預混合錯合物。將細胞、抗體、及經結合至 Dextramer 之 PD-L1 之該混合物在冰上培養 1 小時，且用箔覆蓋。

【0520】 藉由添加 150 μ L 染色劑緩衝液洗滌細胞兩次，以 300 g 離心細胞 5 分鐘使細胞成團，且輕彈盤以移除上清液。將最終洗滌後之細胞團塊再懸浮於 40 μ L 之 IntelliCyt 電泳緩衝液（補充有 1 mM EDTA 及 0.1%普朗尼克酸(Pluronic acid)之 BD 染色劑緩衝液）中，該電泳緩衝液包含 Sytox green 活/死細胞活力染色劑(ThermoFisher)之 1:1000 稀釋液。檢定中的最終抗體濃度為 10 nM、1 nM、及 0.1 nM。最終生物素化 PD-L1-Fc 配體蛋白濃度為 25 nM。最終 Dextramer 濃度為 2.5 nM。

【0521】 將盤在 iQue Screener (IntelliCyt)上電泳。簡言之，在 FCS v. SCS 上閘控細胞以消除碎屑。在 SCS-A vs SCS-H 上閘控單態細胞(singlet)且將來自單態細胞群體之活細胞在低 BL1 通道上閘控，Sytox green 活力染色劑呈陰性。結合至 PD-L1-Fc-Dextramer 之陽性

活細胞百分比藉由 RL1/APC 通道中之幾何均值(Geomean)評估，且與陰性對照，即單獨 Fc-Dex 結合相比較。使用 ForeCyt（來自 IntelliCyt 之軟體程式）中之高階度量(advanced metrics)，將 PD-L1 陽性群體計算為活群體之百分比(%)。特異性 PD-L1 結合之百分比計算如下：
$$= (\text{mAb 陽性\%} - \text{IgG1-Fc 生物素 dextramer 陽性\%}) / (\text{同型對照陽性\%} - \text{IgG1-Fc 生物素 dextramer 陽性\%}) * 100$$
。最終結果在 excel 中製表且在 prism 中作圖，其顯示在抗 PD-1 mAb 存在下之 PD-L1 配體結合%。

實例 13. PD-1 促效性抗體在移植物抗宿主病(GvHD)小鼠模型中係有效的

【0522】 為研究 PD-1 促效劑 mAb 對活體內致病性 T 細胞之作用，藉由將人類周邊血單核細胞（PBMC）過繼轉移至免疫受損之 NOD-scid IL-2R γ ^{null} (NSG)小鼠中來開發異種移植物抗宿主病(XenogVHD)模型。自 Jackson Labs 獲得雌性 NSG 小鼠（7 至 9 週齡）。將小鼠在動物園設施中隔離一週，之後使用。自 AllCells, Alameda, CA 獲得自膚色血球層單離之冷凍人類 PBMC。在注射之前，將冷凍細胞在 37°C 下在水浴中快速解凍，且用無菌磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌 3 次，在室溫下以 500 g 下離心 5 min。將細胞懸浮於冷 PBS 中以獲得 50 × 10⁶/mL 之最終細胞濃度。

【0523】 將動物藉由體重隨機化，且細分成各種處理組（N=10/組）。隨機化後，使用 Gammacell® 3000 Elan 照射器（9.72 戈瑞/分

鐘）使有意識且自由移動之小鼠接受 100 拉德（1 戈瑞）之全身照射。將小鼠放置回其棲息籠中。

【0524】 各小鼠以靜脈內方式接受 500 μ l 體積中之 25×10^6 個人類 PBMC。每日根據表 31 記錄各動物之臨床評分及體重。將損失 $\geq$ 20%體重之小鼠處死，且根據機構 IACUC 指導方針記錄其終點時之臨床評分。在第 21 天將所有動物安樂死。收集脾以進行 FACS 分析。收集皮膚及結腸組織以進行組織學分析。

表 31.

說明	臨床評分
警惕正常且有反應	0
被毛凌亂(Ruffled Haircoat)、活性減少、眼排泄物	1
駝背姿勢、中度低溫症或高溫症、戳刺過程中呼吸費力	2
休息過程中呼吸費力、共濟失調、震顫、低溫症或高溫症	3
輕輕戳刺之情況下的走動能力喪失、無意識	4
死亡	5

【0525】 將小鼠以 Q4d/Q3d 方案（在第 0 天、第 4 天、第 7 天、第 11 天、第 14 天、及第 18 天給藥）用 10 mg/kg 選殖為嵌合 mIgG2a 抗體之 PD1B505、PD1B506、PD1B849、及 PD1B878 mAb 以及 PD-1 拮抗劑 mAb（小鼠效應子沉默 Fc 上之 PD1B786）以腹膜內方式注射。將用作對照之 CTLA-4-Ig 以 Q3d 給藥方案（第 0 天、第 3 天、第 6 天、第 9 天、第 12 天、第 15 天、及第 18 天）以腹膜內方式給藥 10 mg/kg。

【0526】 在研究終止時，將脾移除至冷 RPMI1640 培養基。在透

過 70 μ M 過濾器壓碎脾及藉由在 4°C 下以 1200 rpm 離心 5 分鐘來使細胞成團後，將紅血球在 ACK 裂解緩衝液(Lonza)中在冰上裂解 5 分鐘，且在 FACS 緩衝液(PBS/0.5% BSA/2 mM EDTA)中洗滌多次。藉由用 ef506 活力染料(eBioscience)根據製造商說明書將細胞染色評定脾細胞之活力。將脾細胞用人類及小鼠 Fc 段(BD Biosciences)在冰上培養 15 min，接著用最佳濃度之螢光團接合 mAb (1×10^6 個細胞於 100 μ l 亮染色劑緩衝液(Brilliant Stain buffer)中)在 U 形微量滴定盤中在 4°C 染色 30 分鐘，且用固定緩衝液(BD Biosciences)固定。將計數 Brite 小珠(Thermofisher)添加至各樣本中。將 FMO (螢光-1) 對照製備作為各螢光團之陰性對照。在 LSR11 儀器(BD Biosciences)上分析樣本。將下列 mAb 用於調控性 T 細胞分析：抗 hCD45 多甲藻素葉綠素 α 蛋白 (PCP, 殖株 2D1)、抗 FoxP3 別藻藍蛋白 (APC, 殖株 pCH101)、抗 hCD3 別藻藍蛋白-花菁 7 (APC-Cy7, 殖株 HIT3a)、抗 hCD4 亮紫羅蘭 605 (BV605, 殖株 OKT4)、及抗 hCD25 亮紫羅蘭 650 (BV650, 殖株 M-A251)。將調控性 T 細胞定義為 hCD45+ hCD3+ hCD4+, Foxp3+ CD25+。

【0527】 圖 13A 顯示用 PD1B505-mIgG2a 及 PD1B506-mIgG2a 進行之處理防止 GvHD 小鼠模型中之疾病發展。圖 13B 顯示用 PD1B505-mIgG2a 及 PD1B506-mIgG2a 進行之處理防止 GvHD 小鼠模型中之體重減輕。圖 14A 顯示用 PD1B849-mIgG2a 及 PD1B878-mIgG2a 進行之處理防止 GvHD 小鼠模型中之疾病發展。圖 14B 顯示用 PD1B849-mIgG2a 及 PD1B878-mIgG2a 進行之處理防止 GvHD 小

鼠模型中之體重減輕。體重減輕之抑制及臨床評分與脾中之調控性 T 細胞增加相關。圖 15 顯示用 PD1B849-mIgG2a 或 PD1B878-mIgG2a 處理之動物脾中之 Treg 頻率。

實例 14. PD-1 促效性抗體耗盡濾泡輔助性 T (T_{FH})細胞及外周輔助性 T (T_{PH})細胞

【0528】 將人類 PBMC 自液氮冷凍儲存中擷取，且在 37°C 水浴快速解凍直至剛剛解凍。將小瓶內容物轉移至無菌的 50 ml 錐形管（各供體使用單獨的管）中，且將完全 RPMI 培養基（10% FBS，1x 青黴素/鏈黴素，1x 丙酮酸鈉）滴加至各管中直至總體積為 15 ml。將細胞在室溫下以 250×g 離心 10 min，接著丟棄上清液，且將細胞再懸浮於 5 至 10 ml 完全培養基中，且使用台盼藍排除來計數。將細胞以 2.5×10^6 個細胞/ml 再懸浮，並以三重複以 2.5×10^5 個細胞/孔（=100 μ l/孔）接種於 96 孔無菌 U 底聚苯乙烯盤中。將 PD-1 mAb 或人類 IgG1 同型對照稀釋至 4x 最終濃度，且將 50 μ l/孔添加至適當孔中。抗體添加後，將正常人類血清添加至 5%最終濃度。各孔中之總體積為 200 μ l，且將細胞在 37°C、5% CO₂ 下培養 96 小時。除了樣本之外，亦接種幾個孔之額外細胞，接受 5%人類血清，且與待用作為流動式細胞測量術染色對照之經處理之樣本一起培養。

【0529】 培養後，將盤以 350×g 離心 5 min，且將上清液抽真空。將細胞再懸浮於 200 μ l PBS 中，在所述的下，將複製孔匯集，接著轉移至新的 96 孔 U 底盤來染色以進行流動式細胞測量術。將匯集

細胞以 350×g 離心 5 min，將上清液抽真空，且將螢光抗體混合物添加至各樣本孔中（參見下表之所用抗體）。用 FMO 混合物對保存用於對照之額外細胞的關鍵標記進行染色，該等關鍵標記諸如待在用於界定閘控之分析中使用的 PD-1、CXCR5、ICOS、及其他標記。將細胞在黑暗中在室溫下染色 25 min，接著以 350×g 離心 5 min。將細胞在 200 μl PBS 中洗滌兩次，接著將 100 μl 之 4%多聚甲醛添加至各孔中以固定細胞。將細胞在黑暗中在 4℃固定 10 min，接著用 PBS+1% BSA 洗滌一次，之後再懸浮於 200 μl PBS+1% BSA 中。將計數小珠 (Invitrogen)以 5 μl/孔(5000 個小珠)添加用於各樣本，之後在 BD LSRII 流式細胞儀上獲取樣本。使用 FlowJo 軟體分析流動式細胞測量術數據。如下將樣本計數正規化為小珠計數：樣本中之細胞數=（計數之細胞數*添加之 5000 個小珠）/（計數之小珠數）。如下將樣本正規化為 huIgG1 同型對照：（小珠正規化細胞計數「樣本」/小珠正規化細胞計數「同型」）*100，且表示為百分比(%)。使用 GraphPad Prism v7 來對數據進行作圖。

【0530】 在分析期間，描述下列細胞群體：

濾泡輔助性 T (Tfh)：活，CD19-CD56-
/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5+/ICOS+PD1+；

外周輔助性 T (Tph)：活，CD19-CD56-
/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5-/ICOS+PD1+；

組合 Tfh/Tph 群體：活，CD19-CD56-
/CD4+CD45RO+/HLADR+/ICOS+PD1+。

【0531】 圖 16 顯示由 PD1B878、PD1B878-FL（低海藻糖）、PD1B1090、及 PD1B1094 進行的組合 T_{HF}/T_{PH} 群體之抗體介導之耗竭的劑量反應曲線。該數據表示為來自同型對照之 T_{FH}/T_{PH} 細胞數目的平均倍數變化%，使用 $n=8$ 個細胞健康供體（對於 PD1B1090， $n=7$ ）。PD1B878-FL 最為有效地耗盡 T_{FH}/T_{PH} 群體。

【符號說明】

無

<110> 美商健生生物科技公司(JANSSEN BIOTECH, INC.)

<120> 特異性結合 PD-1 之抗體及使用方法

<130> JBI5131WOPCT

<140> 107119358

<141> 2018-06-05

<150> US 62/515188

<151> 2017-06-05

<150> US 62/648114

<151> 2018-03-26

<150> US 62/673185

<151> 2018-05-18

<160> 166

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 150

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val
145 150

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列説明：合成
胜肽

<400> 2
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Met His
1 5 10

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列説明：合成
胜肽

<400> 3
Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr
1 5 10

<210> 4
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列説明：合成
胜肽

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 4

Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 5

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 6

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 7

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 8

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 8

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

107299-JBI5131_Sequence listing

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 9
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

107299-JBI5131_Sequence listing

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 10
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 11

107299-JBI5131_Sequence listing

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcttgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacattg agactgggtga gccaacatat	180
gcagatgact tcaagggacg gtttccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat	240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagagattac	300
tacggtactt acttctatgc tatggactac tggggtcaag gcaccactct cacagtctcc	360
tca	363

<210> 12
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 12	
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcga gccacctac	180
gcccagggtt ttaccggacg gticgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat	240
ctgcagatct gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac	300
tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggg gacagtgtct	360
tct	363

<210> 13
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 13	
caagtgcagc tgggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg	60
tcttgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct	120
ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gccacatac	180
gcccagggtt ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac	240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac	300
tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggg taccgtttct	360

107299-JBI5131_Sequence listing

tct

363

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 14
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 15
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

107299-JBI5131_Sequence listing

35

40

45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 16
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 16
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 17
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 17

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc	60
atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag	120
ccaggatcct cccccaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca	180
gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag	240
gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gttccccgt caggttcggt	300
gctgggacca agctggagct gaaa	324

<210> 18

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 18

gagatcgtgc tgacacagtc tccigccaca ctgtctctgt ctctggaga acgggccaca	60
ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa	120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct	180
gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattttacac tgaccatcag ccggctggaa	240
cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagccccct gaccttcggc	300
cagggaacaa agctggaaat caag	324

<210> 19

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 19

gagatcgtgc tgacacagtc tccigccaca ctgtctctgt ctctggaga acgggccaca	60
ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa	120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct	180
gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa	240
cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagccccct gaccttcggc	300

107299-JBI5131_Sequence listing

cagggaacaa agctggaaat caag

324

<210> 20
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 20
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

107299-JBI5131_Sequence listing

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

107299-JBI5131_Sequence listing

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly Lys
 450

<210> 21
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
 50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Ile Cys Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

107299-JBI5131_Sequence listing

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 22
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

107299-JBI5131_Sequence listing

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

- <210> 23
- <211> 1353
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 23	
gatgtacagc ttcaggagtc aggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc	60
tcctgcaagg ctctcgtgta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct	120
ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacattg agactggatga gccaacatat	180
gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat	240
ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagagattac	300
tacggtactt acttctatgc tatggactac tggggicaag gcaccactct cacagtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcac cctcctccaa gacacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggtgt cctacagtec	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc	780
cctgaggatca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	1080

107299-JBI5131_Sequence listing

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac	1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353

<210> 24
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 聚核苷酸

<400> 24	
caggtgcagc tggatgcagtc tggaaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagt	60
tcttghtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcga gcccacctac	180
gcccagggtt ttaccggacg gticgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat	240
ctgcagatct gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac	300
tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggg gacagtgtct	360
tctgcctcca ccaagggtccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gacacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttag	660
cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca cctcatgat ctcccggacc	780
cctgaggtca catgcgtggg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
tggatcgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgaggga ggagcagtac	900
aacagcacgt accgtgtggg cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtca aaggcttcta tcccagcgac	1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1200

107299-JBI5131_Sequence listing

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353

<210> 25

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 25

caagtgcagc tggcgcagc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg ctacgggcta cacccttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct	120
ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gccacatac	180
gccagggtt ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac	240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac	300
tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct	360
tctgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcaccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaaacca aggtggacaa gaaagttgag	660
cccaaactct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	780
cctgagggtc catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
aaggagtaca agtgcaagg ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca cagggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	1080
gagatgacca agaaccagg cagcctgacc tgccgtgtca aaggcttcta tcccagcgac	1140
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac caccctccc	1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320

107299-JBI5131_Sequence listing

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa

1353

<210> 26

<211> 215

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 26

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

107299-JBI5131_Sequence listing

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 27
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 27
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

107299-JBI5131_Sequence listing

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 28
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 28
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

107299-JBI5131_Sequence listing

145150155160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165170175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180185190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195200205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210215

<210> 29
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 29

caaattgttc tcaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc60

atgacctgca ctgccagctc aagtgttaagt tccagttact tgcactggtta ccagcagaag120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca180

gctcgtttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag240

gctgaagaatg ctgccactta ttactgccac cagtatcacc gtccccgct cacgttcggt300

gctgggacca agctggagct gaaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag600

ggcctgagct cgtccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt645

<210> 30
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 30
gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcttgga acgggccaca 60
ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgactggta ccagcagaaa 120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180
gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattttacac tgaccatcag ccggctggaa 240
cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagccccct gaccttcggc 300
caggggaacaa agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag agggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 31
<211> 645
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 31,
gagatcgtgc tgacacagtc tccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca 60
ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgactggta tcagcagaag 120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcacaagca atctggccag cggcatcccc 180
gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacacc tgacaatcag cagactggaa 240
cccgaggact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc 300
cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag agggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 32
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 33
Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 34
Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ala Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 35
Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 36
 Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn
 1 5 10

<210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 37
 Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn
 1 5 10

<210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 38
 Glu Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Ile Asn
 1 5 10

<210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 39
 Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn
 1 5 10

<210> 40
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 40
 Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr
 1 5

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 41
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 41
 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala
 1 5 10

<210> 42
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 42
 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5

<210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<400> 43
 Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 44
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 44
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

107299-JBI5131_Sequence listing

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Lys Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 45
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

107299-JBI5131_Sequence listing

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 47
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

107299-JBI5131_Sequence listing

20

25

30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 48

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1

5

10

15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20

25

30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65

70

75

80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

107299-JBI5131_Sequence listing

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 49
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 50
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

107299-JBI5131_Sequence listing

1	5	10	15
Ser Val Lys	Val Ser Cys Lys Ala	Ser Gly Tyr Thr Phe	Thr Thr Tyr
20	25	30	
Trp Met His	Trp Val Arg Gln Ala	Pro Gly Gln Gly Leu	Glu Trp Met
35	40	45	
Gly Glu Ile Asn	Pro Asn Glu Gly Gly Ile	Asn Tyr Ala Gln	Lys Phe
50	55	60	
Gln Gly Arg Val	Thr Leu Thr Val Asp	Lys Ser Ile Ser Thr	Ala Tyr
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser	Arg Leu Arg Ser Asp	Asp Thr Ala Val Tyr	Tyr Cys
85	90	95	
Thr Ile Asp Tyr	Tyr Asp Tyr Gly Gly	Tyr Trp Gly Gln Gly	Thr Leu
100	105	110	
Val Thr Val Ser	Ser		
115			

<210> 51
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 51
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

107299-JBI5131_Sequence listing

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 52
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60
tcttgcaagg ctcttggtta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatccta acaatggtgg tattaattac 180
aatgagaagt tcaagaagaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aatagactac 300
tatgattacg ggggctactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a 351

<210> 53
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 53
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttghtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gccttggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacggcgg catcaactac 180
gccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240
atggaactgt ctgcgctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggatga cagtgtcttc t 351

<210> 54
<211> 351
<212> DNA

107299-JBI5131_Sequence listing

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 54

caggtgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttghtaagg ccagcggcta cacccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagat atcaacccca acaacgccg catcaactac	180
gcccagaaat ttcaggagac ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctggctgag gagcagatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aactggatga cagtgtcttc t	351

<210> 55

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 55

caggtgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttghtaagg ccagcggcta cacccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagat atcaacccca acgacgccg catcaactac	180
gcccagaaat ttcaggagac ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctggctgag gagcagatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aactggatga cagtgtcttc t	351

<210> 56

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 56

caggtgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttghtaagg ccagcggcta cacccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagat atcaacccca accagggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcaggagac ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240

107299-JBI5131_Sequence listing	
atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggtacttg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t	351
<210> 57	
<211> 351	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列說明：合成 聚核苷酸	
<400> 57	
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttghtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagat atcaacccca acaagggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcaggagac ggtgacctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggtacttg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t	351
<210> 58	
<211> 351	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列說明：合成 聚核苷酸	
<400> 58	
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttghtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagat atcaacccca acgagggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcaggagac ggtgacctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggtacttg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t	351
<210> 59	
<211> 351	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列說明：合成 聚核苷酸	
<400> 59	

107299-JBI5131_Sequence listing
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttgttaagg ccagcggcta cacccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaaccca acaacatcgg catcaactac 180
gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240
atggaactgt ctcggtcgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc t 351

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 60
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 61

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 62
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

107299-JBI5131_Sequence listing

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 63
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 63
gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaagaga cagggtcagc 60
gtcacctgca aggccagtc gaattgtggc actaatgtag cctgggtatca acagaaacca 120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcattcctacc ggtacagtgg agtccctgat 180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaccaa tgtgcagtct 240
gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacatct atccgtacac gttcggatcg 300
gggaccaagc tggaaatgaa a 321

<210> 64
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 64
gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgctt ctgtgggaga tcgggtgaca 60
atcacctgca aggccagcca gaacgtggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120
gaaaaagccc ctaagagcct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180
cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttacactga ccatctctag cctgcagcct 240
gaagattttg ccacatacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300
ggaacaaagc tggaaatcaa g 321

<210> 65
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 65

107299-JBI5131_Sequence listing

gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgccct ctgtgggaga tcgggtgaca	60
atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct	120
gaaaaagccc ctaaggccct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct	180
cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct	240
gaagattttg ccacatactt ttgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag	300
ggaacaaagc tggaaatcaa g	321

<210> 66
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 66
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Lys Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 67
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 67
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	195	200	205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	210	215	220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	245	250	255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	260	265	270
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	340	345	350
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	355	360	365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	370	375	380
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	385	390	395

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 68
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 68
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 69

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 69

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	195	200	205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	210	215	220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	245	250	255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	260	265	270
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	340	345	350
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	355	360	365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	370	375	380
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	385	390	395

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 70
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser		165	170	175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser		180	185	190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn		195	200	205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His		210	215	220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val		225	230	235
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr		245	250	255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu		260	265	270
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys		275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser		290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys		305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile		325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro		340	345	350
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu		355	360	365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn		370	375	380
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser		385	390	395

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 71
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 71
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	195	200	205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	210	215	220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	245	250	255
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	260	265	270
Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	340	345	350
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	355	360	365
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	370	375	380
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	385	390	395

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 72
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 72
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 73

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

- <210> 74
- <211> 1341
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 74	
cagggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagttg	60
tcctgcaagg ctctcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatecta acaatgggtggt tattaattac	180
aatgagaagt tcaagaagaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aatagactac	300
tatgattacg ggggctactg gggccaaggc accactctca cagtctctc agcctccacc	360
aaggggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cgggtgtgtec tacagtcctc aggactctac	540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	720
tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140

107299-JBI5131_Sequence listing

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

<210> 75

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 75

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttgtaagg ccagcggcta caccctcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctcggtgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg ggggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc tgctccacc	360
aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac	540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc	720
tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtgggtc ggtctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260

107299-JBI5131_Sequence listing

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 76

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 76

caggatgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttctaagg ccagcggcta caccctcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaaccca acaacgccg catcaactac 180

gcccagaaat ttcaggagc ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctccgctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aaggggccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gcccctgggt gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgtcc tacagtctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc 720

ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggctt ccaacaaagc cctcccagcc ccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggta gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttctctca cagcaagctc accgtggaca agagcagggt gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 77
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 77
cagggtgcagc tggtagcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagccctc tgtgaaagtg 60
tcttgttaagg ccagcgggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gccitggaatg gatgggagag atcaacccca acgacgccgg catcaactac 180
gcccagaaat ttcagggagc ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240
atggaactgt ctcggttcg gagcgtgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360
aaggggcccat cggctctccc cctggcacc cctccaaga gcacctctg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc 720
ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgctgtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtaca cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctc cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 78
<211> 1341
<212> DNA

107299-JBI5131_Sequence listing

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 78

caggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca accagggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcagggacg ggtgacctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctgggtgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc tgcctccacc	360
aagggcccat cggctcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc ccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtctc aggactctac	540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgcc accgtgccca gcacctgaac tcttgggggg accgtcagtc	720
tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agtticaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtgggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

<210> 79

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成

107299-JBI5131_Sequence listing

聚核苷酸

<400> 79	
caggtgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttctaagg ccagcggcta caccctcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggagag atcaaccca acaaggcgag catcaactac	180
gcccagaaat ttcagggagc ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctgcgttcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactgggtga cagtgtcttc tgcctccacc	360
aaggggcccat cggctctccc cctggcacc ccttccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gcccctgggt gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc cgggtgtcc tacagtctc aggactctac	540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttg gcacccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tctgggggg accgtcagtc	720
tctctcttc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcaaatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtgggtc gcgtcttcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaacctctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctc cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

- <210> 80
- <211> 1341
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人工序列說明：合成聚核苷酸

<400> 80	
caggtgcagc tggatgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60

107299-JBI5131_Sequence listing

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acgagggcgg catcaactac	180
gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaactgt ctcggtgcg gagcgtgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga aacttggtga cagtgtcttc tgcctccacc	360
aaggggcccat cggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gccttggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac	540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccc gcacctgaac tctgggggg accgtcagtc	720
tctctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcaglacaa cagcacgtac	900
cgtgtggtca gcgtcttcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctccgt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

- <210> 81
- <211> 1341
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 81	
caggtgcagc tgggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg	60
tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc	120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacatcgg catcaactac	180

107299-JBI5131_Sequence listing

gcccagaaat ttcagggacg ggtgacctg acagtggata agagcatctc tacagcctac	240
atggaaactgt ctcggctgcg gagcgaatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg ggggctactg gggccaggga acactggatga cagtgtcttc tgcctccacc	360
aaggggcccat cggctcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg	420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca	480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac	540
tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc	600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt	660
gacaaaactc acacatgccc accgtgcccga gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	720
ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	780
tgctgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	900
cgtgtgggtca gcgtctctac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggctct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgcctggag	1140
tgaggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccggt gctggactcc	1200
gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

<210> 82
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 82
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile

107299-JBI5131_Sequence listing

35

40

45

Tyr

Ser

Ala

Ser

Tyr

Arg

Tyr

Ser

Gly

Val

Pro

Asp

Arg

Phe

Thr

Gly

50

55

60

Ser

Gly

Ser

Gly

Thr

Asp

Phe

Thr

Leu

Thr

Ile

Thr

Asn

Val

Gln

Ser

65

70

75

80

Glu

Asp

Leu

Ala

Glu

Tyr

Phe

Cys

Gln

Gln

Tyr

Asn

Ile

Tyr

Pro

Tyr

85

90

95

Thr

Phe

Gly

Ser

Gly

Thr

Lys

Leu

Glu

Met

Lys

Arg

Thr

Val

Ala

Ala

100

105

110

Pro

Ser

Val

Phe

Ile

Phe

Pro

Pro

Ser

Asp

Glu

Gln

Leu

Lys

Ser

Gly

115

120

125

Thr

Ala

Ser

Val

Val

Cys

Leu

Leu

Asn

Asn

Phe

Tyr

Pro

Arg

Glu

Ala

130

135

140

Lys

Val

Gln

Trp

Lys

Val

Asp

Asn

Ala

Leu

Gln

Ser

Gly

Asn

Ser

Gln

145

150

155

160

Glu

Ser

Val

Thr

Glu

Gln

Asp

Ser

Lys

Asp

Ser

Thr

Tyr

Ser

Leu

Ser

165

170

175

Ser

Thr

Leu

Thr

Leu

Ser

Lys

Ala

Asp

Tyr

Glu

Lys

His

Lys

Val

Tyr

180

185

190

Ala

Cys

Glu

Val

Thr

His

Gln

Gly

Leu

Ser

Ser

Pro

Val

Thr

Lys

Ser

195

200

205

Phe

Asn

Arg

Gly

Glu

Cys

210

<210>

83

<211>

214

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

人工序列說明：合成多肽

<400>

83

Asp

Ile

Gln

Met

Thr

Gln

Ser

Pro

Ser

Ser

Leu

Ser

Ala

Ser

Val

Gly

1

5

10

15

107299-JBI5131_Sequence listing

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 84
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 85

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 85

gacatigtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaagaga cagggtcagc	60
gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggc actaatgtag cctggatatca acagaaacca	120
gggcaatctc ctaaagcact gatctactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat	180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcacaa tgtgcagtct	240
gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacatct atccgtacac gttcggatcg	300
gggaccaagc tggaaatgaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 86

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 86

gacatccaga tgacacagtc tctagctct ctgagcgct ctgtgggaga tcgggtgaca	60
atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtagca gcagaaacct	120
gaaaaagccc ctaagagcct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct	180
cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttacactga ccatctctag cctgcagcct	240
gaagattttg ccacatacta ctgccagcag tacaacatct accctacac cttcggccag	300
ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgtttgtg gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 87
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 87
gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgctt ctgtgggaga tcgggtgaca 60
atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120
gaaaaagccc ctaaggccct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180
cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct 240
gaagattttg ccacatactt ttgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300
ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat ctccccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 88
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser
1 5 10

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 89
His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg
1 5

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 90
Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 91
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 92
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 92
Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 93
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 93
Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 94
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 94

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 95

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 95

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

107299-JBI5131_Sequence listing

505560

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65707580

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
859095

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100105110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 96
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 96

caggttactc tgaagagtc tggccctggg ttattgcagc cctcccagac cctcagtctg60

acttgttctt tctctgggtt ttactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt120

cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc180

tataacccat ccctgaagag cgggctcaca atctccaaag atacctccag caaccaggta240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactggca catactactg tgttcgaaag300

ggctactatg attacggcta tgtaatggac tactggggtc aagggaccac ggtcaccgtc360

tcctca366

<210> 97
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 97

cagatcacac tgaagaatc tggacctaca ctggtgaaac ctacacagac cctgacactg60

acctgtacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggca tgggcgtgag ctggattcgg120

cagcctcctg gaaaggccct ggaatggctg gccacatct actgggacga cgacaagcgg180

tacagcccta gcctgaagtc tcggctgaca atcaccaagg atacctctaa gaaccaggtg240

107299-JBI5131_Sequence listing

gtgctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacaggca cctactactg cgtgcggaag 300
ggctactacg actacggcta cgtgatggac tactggggcc aggggaacact ggtgacagtg 360
tcttct 366

<210> 98
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 98
Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Leu Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

<210> 99
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 99
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

107299-JBI5131_Sequence listing

20

25

30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 100

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 100

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 101
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 101
gatattgtga tgactcaggc tgcactctcc aatccagtca ctcttggaa atcagcttcc 60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta ttggaattgg 120
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 180
tcaggagtcc cagacagggt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300
ctcacgttcg gatcggggac caagctggaa atgaaa 336

<210> 102
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 102
gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60
atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120
tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180
agcggcgtgc ctgatcgggt tagcggctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240
tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300
ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaag 336

<210> 103
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 103
gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60
atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120
tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180

107299-JBI5131_Sequence listing

agcggcgtgc ctgatcgggt tagcagctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240
tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300
ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaag 336

<210> 104
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 104
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80
Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

107299-JBI5131_Sequence listing

Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	180	185	190
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	195	200	205
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	210	215	220
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	225	230	235
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	245	250	255
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	260	265	270
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	275	280	285
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	290	295	300
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	305	310	315
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	325	330	335
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	340	345	350
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	355	360	365
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	370	375	380
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	385	390	395
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	405	410	415

107299-JBI5131_Sequence listing

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 105
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 105
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	165	170	175
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	180	185	190
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	195	200	205
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	210	215	220
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	225	230	235
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	245	250	255
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	260	265	270
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	275	280	285
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	290	295	300
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	305	310	315
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	325	330	335
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	340	345	350
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	355	360	365
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	370	375	380
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	385	390	395
																400		

107299-JBI5131_Sequence listing
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 106
<211> 1356
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 106
caggttactc tgaagagtc tggccctggg ttattgcagc cctcccagac ctcagtctg 60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120
cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180
tataacccat ccctgaagag cgggctcaca atctccaaag atacctccag caaccaggta 240
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactggca catactactg tgttcgaaag 300
ggctactatg attacggcta tgtaatggac tactggggtc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctcttc caagagcacc 420
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 660
gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720
ggggggaccgt cagtcttctt cttcccccca aaaccaagg acaccctcat gatctcccgg 780
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaaga caaagccgcg ggaggagcag 900
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1020
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080

107299-JBI5131_Sequence listing

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1200
cccgctgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1320
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa	1356

<210> 107
 <211> 1356
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 聚核苷酸

<400> 107	
cagatcacac tgaaagaatc tggacctaca ctggtgaaac ctacacagac cctgacactg	60
acctgtacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggca tgggctgag ctggattcgg	120
cagcctcctg gaaaggccct ggaatggctg gccacatct actgggacga cgacaagcgg	180
tacagcccta gcctgaagtc tcggctgaca atcaccaagg atacctctaa gaaccaggtg	240
gtgctgacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacaggca cctactactg cgtgcggaag	300
ggctactacg actacggcta cgtgatggac tactggggcc agggaaacct ggtgacagtg	360
tcttctgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc	420
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg	480
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccgcc tgtcctacag	540
tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc	600
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaagggtgga caagaaagtt	660
gagcccaaatt cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg	720
gggggaccgt cagicttctt cttcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg	780
acctctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc	840
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc	1020
atctccaaag ccaaagggca gccccagaaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc	1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct	1200

107299-JBI5131_Sequence listing

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1356

<210> 108
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 108
Asp Ile Val Met Thr Gln Ala Ala Leu Ser Asn Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

107299-JBI5131_Sequence listing

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 109
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 109
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

107299-JBI5131_Sequence listing

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 110

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

107299-JBI5131_Sequence listing

130

135

140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 111
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 111

gatattgtga tgactcaggc tgcactctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta cataglaatg gcatcactta tttgaattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacagggt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300

ctcacgttcg gatcggggac caagctggaa atgaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtggg aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcaccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 112
<211> 657
<212> DNA
<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 112

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct	60
atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg	120
tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc	180
agcggcgtgc ctgatcgggt tagcggctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc	240
tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc	300
ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaagcgta cggtaggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa	600
gtcacccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657

<210> 113

<211> 657

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 113

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct	60
atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg	120
tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc	180
agcggcgtgc ctgatcgggt tagcagctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc	240
tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc	300
ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaagcgta cggtaggctgc accatctgtc	360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg	420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtga aggtggataa cgccctccaa	480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc	540
agcagcaccg tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa	600
gtcacccatc agggcctgag ctgccccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt	657

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 114
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 114
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Phe Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Gly Met Arg Gln Leu Gly Arg Phe Val Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 115
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 115
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile

107299-JBI5131_Sequence listing

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Asn Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 116

<211> 119

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 116

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Phe His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Val Ser Ala Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Leu
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Arg Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Leu Ile Tyr Tyr Gly Phe Glu Glu Gly Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 117
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 117
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
 20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Val Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Asn Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Phe Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 118
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> D 或 Q

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Q 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)

107299-JBI5131_Sequence listing

<223> E 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> P 或 S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> E 或 A

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> T 或 S

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> I 或 V

<220>

<221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> K 或 R

<220>

<221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> K 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> K 或 E

<220>

<221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> E, Y, H 或 W

<220>

<221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> D 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (63)..(63)

<223> D 或 G

<220>

<221> MOD_RES

<222> (65)..(65)

<223> K 或 T

<220>

<221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> A 或 V

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (73)..(73)
 <223> E 或 D

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (76)..(76)
 <223> A 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (84)..(84)
 <223> N, C 或 S

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (85)..(85)
 <223> N 或 S

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (88)..(88)
 <223> N 或 A

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (93)..(93)
 <223> T 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (116)..(116)
 <223> T 或 L

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (117)..(117)
 <223> L 或 V

<400> 118
 Xaa Val Gln Leu Xaa Xaa Ser Gly Xaa Glu Leu Lys Lys Pro Gly Xaa
 1 5 10 15

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Ser Met His Trp Val Xaa Gln Ala Pro Gly Xaa Gly Leu Xaa Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Xaa Pro Thr Tyr Ala Xaa Xaa Phe
 50 55 60

Xaa Gly Arg Phe Xaa Phe Ser Leu Xaa Thr Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

107299-JBI5131_Sequence listing

Leu Gln Ile Xaa Xaa Leu Lys Xaa Glu Asp Thr Ala Xaa Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Xaa Xaa Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 119
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Q 或 E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> I 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> M 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> A 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> L 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> V 或 A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> M 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (22)..(22)

107299-JBI5131_Sequence listing

<223> T 或 S
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> V 或 F
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> S 或 P
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> S 或 L
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> S 或 A
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (46)..(46)
 <223> K 或 R
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (48)..(48)
 <223> W 或 L
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (59)..(59)
 <223> V 或 I
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (61)..(61)
 <223> A 或 D
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (71)..(71)
 <223> S 或 D
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (72)..(72)
 <223> Y 或 F
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (73)..(73)
 <223> S 或 T
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (78)..(78)
 <223> S 或 R

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
<221> MOD_RES
<222> (79)..(79)
<223> M 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (81)..(81)
<223> A 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (84)..(84)
<223> A 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (86)..(86)
<223> T 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (101)..(101)
<223> A 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (107)..(107)
<223> L 或 I

<400> 119
Xaa Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Xaa Xaa Ser Xaa Ser Xaa Gly
1 5 10 15

Glu Arg Xaa Thr Xaa Xaa Cys Thr Ala Ser Ser Ser Xaa Xaa Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Xaa Leu Xaa
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Xaa Xaa Glu
65 70 75 80

Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105

<210> 120

107299-JBI5131_Sequence listing

<211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (5)..(5)
 <223> Q 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> S 或 P

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (11)..(11)
 <223> L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 <223> V 或 K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> K 或 R

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> R 或 A

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (48)..(48)
 <223> I 或 M

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (55)..(55)
 <223> N, D, Q, K 或 E

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (56)..(56)
 <223> G, A 或 I

<220>
 <221> MOD_RES

107299-JBI5131_Sequence listing

<222> (61)..(61)
<223> N 或 A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (62)..(62)
<223> E 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (65)..(65)
<223> K 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (66)..(66)
<223> K 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (67)..(67)
<223> K 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (68)..(68)
<223> A 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(76)
<223> S 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (82)..(82)
<223> Q 或 E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> S 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (87)..(87)
<223> T 或 R

<220>
<221> MOD_RES
<222> (89)..(89)
<223> E 或 D

<220>
<221> MOD_RES
<222> (91)..(91)
<223> S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (112)..(112)

107299-JBI5131_Sequence listing

<223> T 或 L

<220>

<221> MOD_RES

<222> (113)..(113)

<223> L 或 V

<400> 120

Gln Val Gln Leu Xaa Gln Xaa Gly Ala Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Xaa Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Xaa Xaa Gly Ile Asn Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Xaa Leu Ser Xaa Leu Xaa Ser Xaa Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
100 105 110

Xaa Thr Val Ser Ser
115

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<220>

<221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> V 或 Q

<220>

<221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Q 或 P

<220>

107299-JBI5131_Sequence listing

<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> K 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> F 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> M 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> T 或 A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> R 或 G

<220>
<221> MOD_RES
<222> (20)..(20)
<223> S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (21)..(21)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (41)..(41)
<223> G 或 E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (42)..(42)
<223> Q 或 K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> S 或 A

<220>
<221> MOD_RES
<222> (46)..(46)
<223> A 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (60)..(60)
<223> D 或 S

<220>
<221> MOD_RES

107299-JBI5131_Sequence listing

<222> (63)..(63)
<223> T 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (76)..(76)
<223> T 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (77)..(77)
<223> N 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (78)..(78)
<223> V 或 L

<220>
<221> MOD_RES
<222> (80)..(80)
<223> S 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (83)..(83)
<223> L 或 F

<220>
<221> MOD_RES
<222> (85)..(85)
<223> E 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (87)..(87)
<223> F 或 Y

<220>
<221> MOD_RES
<222> (100)..(100)
<223> S 或 Q

<220>
<221> MOD_RES
<222> (106)..(106)
<223> M 或 I

<400> 121
Asp Ile Xaa Met Thr Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Val Xaa
1 5 10 15

Asp Arg Val Xaa Xaa Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Xaa Xaa Xaa Pro Lys Xaa Leu Ile
 35 40 45

107299-JBI5131_Sequence listing

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Xaa Xaa Xaa Gln Xaa
65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Xaa Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105

<210> 122
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> V 或 I

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> G 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> L 或 V

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Q 或 K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> S 或 T

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)
<223> S 或 T

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> S 或 P

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (46)..(46)
 <223> G 或 A

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (62)..(62)
 <223> N 或 S

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (72)..(72)
 <223> S 或 T

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (77)..(77)
 <223> S 或 K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (81)..(81)
 <223> F 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (83)..(83)
 <223> K 或 T

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (84)..(84)
 <223> I 或 M

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (86)..(86)
 <223> S 或 N

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (87)..(87)
 <223> V 或 M

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (89)..(89)
 <223> T 或 P

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (90)..(90)
 <223> A 或 V

<220>

107299-JBI5131_Sequence listing

<221> MOD_RES
<222> (117)..(117)
<223> T 或 L

<400> 122
Gln Xaa Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Xaa Leu Xaa Xaa Pro Xaa Gln
1 5 10 15

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Gly Lys Xaa Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Xaa Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Xaa Lys Asp Thr Ser Xaa Asn Gln Val
65 70 75 80

Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Xaa Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 123
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> A 或 S

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> A 或 P

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> N 或 L

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (15)..(15)
 <223> L 或 P

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> T 或 E

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (18)..(18)
 <223> S 或 P

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (69)..(69)
 <223> S 或 G

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (79)..(79)
 <223> R 或 K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (105)..(105)
 <223> S 或 G

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (109)..(109)
 <223> L 或 V

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (111)..(111)
 <223> M 或 I

<400> 123
 Asp Ile Val Met Thr Gln Xaa Xaa Leu Ser Xaa Pro Val Thr Xaa Gly
 1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Xaa Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Xaa Ile
 65 70 75 80

107299-JBI5131_Sequence listing

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> N, D, Q, K 或 E

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> G, A 或 I

<400> 124
Glu Ile Asn Pro Asn Xaa Xaa Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 125
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 125
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

107299-JBI5131_Sequence listing

65	70	75	80
Leu Gln Ile Cys Ser	Leu Lys Ala Glu Asp	Thr Ala Val Tyr Tyr	Cys
	85	90	95

Ala Arg

<210> 126
 <211> 96
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 126
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 127
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 多肽

<400> 127
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

107299-JBI5131_Sequence listing

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg

<210> 128

<211> 95

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro
85 90 95

<210> 129

<211> 98

<212> PRT

<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 129

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Val

<210> 130

<211> 100

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 130

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

107299-JBI5131_Sequence listing

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro
100

<210> 131
<211> 268
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 131
Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp

107299-JBI5131_Sequence listing

180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 132
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 132
caagtgcagc tgggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg 60
tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct 120
ccaggacaag gcttgggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gccacatac 180
gcccagggct ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac 240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac 300
tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct 360
tct 363

<210> 133
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 133
gagatcgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca 60
ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgcactggta tcagcagaag 120

107299-JBI5131_Sequence listing

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcacaagca atctggccag cggcatcccc	180
gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacacc tgacaatcag cagactggaa	240
cccaggagact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc	300
cagggcacca agctggaaat caag	324

<210> 134
 <211> 1353
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 聚核苷酸

<400> 134 caagtgcagc tgggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgccctc cgtgaagggtg	60
tcctgcaagg ctageggcta caccittacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct	120
ccaggacaag gcttggaaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gcccacatac	180
gcccagggtt ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac	240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac	300
tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcacctgtt taccgtttct	360
tctgcctcca ccaagggccc atcgggtctt cccctggcac cctcctcaa gagcacctct	420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tcccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tccggctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcagctt gggcacccag	600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag	660
cccaaattct gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	720
ggaccgtcag tcttctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc	780
cctgagggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	840
tgggtacgtg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac	900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	1020
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac	1140
atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1200
gtgtggact ccgacggctc ctcttctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1260

107299-JBI5131_Sequence listing

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1320
acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa	1353

<210> 135
 <211> 645
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 聚核苷酸

<400> 135	
gagatcgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca	60
ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgacttggtc tcagcagaag	120
cctggactgg cccctcggct gctgacttac agcacaagca atctggccag cggcatcccc	180
gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacaccc tgacaatcag cagactggaa	240
cccaggagact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc	300
cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag	600
ggcctgagct cggccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt	645

<210> 136
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 聚核苷酸

<400> 136	
caagtgcagc tgggtgcaatc tggcgccgaa gtgaaaaagc ctggcgccctc tgtgaagggtg	60
tcctgcaagg ccagcggcta cacccttacc acctactgga tgacttggtt ccgacaggct	120
ccaggacaag gcttggagtg gatgggcgag atcaacccca atgaaggcgg catcaactac	180
gcccagaaat tccagggcag agtgaccctg accgtggaca agagcatcag caccgcctac	240
atggaactga gccggctgag atccgatgac accgccgtgt actactgcac catcgactac	300
tacgactacg gcggctattg gggccagggc aacttggtta cagtgtcctc t	351

107299-JBI5131_Sequence listing

<210> 137
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 137
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcct ctgtgggcga tagagtgacc 60
atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accaatgtgg cctggatatca gcagaagcct 120
gagaaggccc ctaagagcct gatctacagc gccagctaca gatacagcgg cgtgccaagc 180
agattttctg gaagcggcag cggcaccgac ttaccctga caattagtag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacatct accctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 138
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 138
caagtgcagc tgggtgcaatc tggcgccgaa gtgaaaaagc ctggcgccctc tgtgaagggtg 60
tcctgcaagg ccagcggcta caccittacc acctactgga tgcactgggt ccgacaggct 120
ccaggacaag gcttggagtg gatgggcgag atcaaccca atgaaggcgg catcaactac 180
gccagaaat tccagggcag agtgaccctg accgtggaca agagcatcag caccgcctac 240
atggaactga gccggctgag atccgatgac accgccgtgt actactgcac catcgactac 300
tacgactacg gcggctattg gggccagggc aacttggtta cagtgtcctc tgcctccacc 360
aaggggccat cgggtcttccc cctggcacc cctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420
gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtccctc aggactctac 540
tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgcca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720
ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

107299-JBI5131_Sequence listing

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca ggcctcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccg tctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 139
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 139
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcct ctgtgggcga tagagtgacc 60
atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accaatgtgg cctggatatca gcagaagcct 120
gagaaggccc ctaagagcct gatctacagc gccagctaca gatacagcgg cgtgccaaagc 180
agattttctg gaagcggcag cggcaccgac ttcacctga caattagtag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 140
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 141

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly His Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

<210>	143
<211>	108
<212>	PRT
<213>	人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 143

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

107299-JBI5131_Sequence listing

<400> 148

Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
胜肽

<400> 149

Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 150

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 150

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

107299-JBI5131_Sequence listing

Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	130	135	140
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	145	150	155
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	165	170	175
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	180	185	190
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	195	200	205
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	210	215	220
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	225	230	235
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	260	265	270
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	275	280	285
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	290	295	300
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	305	310	315
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	325	330	335
Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	340	345	350
Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	355	360	365

107299-JBI5131_Sequence listing

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 151
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 151
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly His Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

107299-JBI5131_Sequence listing

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

107299-JBI5131_Sequence listing

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 152
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 152
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Trp Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

107299-JBI5131_Sequence listing

Ala	Arg	Asp	Tyr	Tyr	Gly	Thr	Tyr	Phe	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	100	105	110
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	115	120	125
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	130	135	140
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	145	150	155
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	165	170	175
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	180	185	190
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	195	200	205
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	210	215	220
Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	225	230	235
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	245	250	255
Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	260	265	270
Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	275	280	285
His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	290	295	300
Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	305	310	315
Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	325	330	335

107299-JBI5131_Sequence listing

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 153
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 153
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

107299-JBI5131_Sequence listing

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 154
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 154
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

107299-JBI5131_Sequence listing

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 155
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 155
caggtgcagc tgggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttghtaagg ccagcgggcta caccttcacc gactacagca tgcaactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcta tcccacctac 180
gccaggggct ttaccgggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

107299-JBI5131_Sequence listing

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360
tct 363

<210> 156
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 156
caggtgcagc tgggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttghtaagg ccagcgggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcca tcccacctac 180
gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300
tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360
tct 363

<210> 157
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 157
caggtgcagc tgggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttghtaagg ccagcgggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggctg gcccacctac 180
gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240
ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300
tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360
tct 363

<210> 158
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 158
gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctccctggaga acgggccaca 60
ctgagctgca ccgccagcag cagcttcagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180
gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa 240
cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagccccct gaccttcggc 300
caggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 159
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 159
gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctccctggaga acgggccaca 60
ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgccca agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120
cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180
gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa 240
cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagccccct gaccttcggc 300
caggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 160
<211> 1813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 160
tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cgggtctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60
tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120
gactgttccct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagt 180
tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240
cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg 300

107299-JBI5131_Sequence listing	
gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacagcatgc	360
actgggtgcg gcaggccctt ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga	420
ccggctatcc cacctacgcc cagggtttta ccggacgggt cgtgttcagc ctggatacat	480
ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact	540
tctgcgcccg ggactactac ggcacctact tctacgccat ggactactgg ggccagggaa	600
cactggtgac agtgtcttct gcctccacca agggccctac ggtcttcccc ctggcaccct	660
cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc	720
ccgaaccggt gacgggtgctg tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc	780
cggctgtcct acagtccctc ggactctact ccttcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca	840
gcagcttggg caccagacc tacatcigca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg	900
tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag	960
cacctgaact cctgggggga ccgtcagttt tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc	1020
tcatgatctc ccggaccctt gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc	1080
ctgagggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc	1140
cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc	1200
aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaagggtct caacaaagcc ctcccagccc	1260
ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc	1320
tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag	1380
gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact	1440
acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca	1500
ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg	1560
ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagtctg	1620
aattcctaga agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaacaca actagaatgc	1680
agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttatft gtaaccatta	1740
taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg	1800
gggaggtgtg gga	1813

- <210> 161
- <211> 1813
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

107299-JBI5131_Sequence listing

```

<400> 161
tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cgggtgctgtt aacgggtggag ggcagtgtag      60
tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca      120
gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg      180
tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg      240
cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg      300
gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca ggggctacac cttcaccgac tacagcatgc      360
actgggtgcg gcaggcccct ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga      420
ccggccatcc cacctacgcc cagggttta cgggacggtt cgtgttcagc ctggatacat      480
ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact      540
tctgcgcccg ggactaciac ggcacctact tctacgccat ggactactgg ggccagggaa      600
cactggtgac agtgtcttct gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacctt      660
cctccaagag caccctcggg ggcaacagcg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc      720
ccgaaccggt gacgggtgtc tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc      780
cggctgtcct acagtcttca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca      840
gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg      900
tggacaagaa agtigagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc cctgtcccag      960
cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc     1020
tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc     1080
ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc     1140
cgcgaggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtgggtcag cgtctcacc gtcctgcacc     1200
aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctc caacaaagcc ctcccagccc     1260
ccatcgagaa aacctcttcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc     1320
tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag     1380
gttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact     1440
acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca     1500
ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg     1560
ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagtctg     1620
aatcctaga agacatgata agatacttg atgagtittg acaaaccaca actagaatgc     1680
agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttatit gtaaccatta     1740
taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcatcca ttttatgttt caggttcagg     1800

```

107299-JBI5131_Sequence listing

gggagggtgtg gga 1813

<210> 162
<211> 1813
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 162
tctgataaga gtcagaggta actccccgttg cgggtgctgtt aacgggtggag ggcagtgtag 60
tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120
gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180
tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240
cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg 300
gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca gcggctacac cttaccgac tacagcatgc 360
actgggtgcg gcaggcccct ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga 420
ccggctggcc cacctacgcc cagggttta ccggacggtt cgtgttcagc ctggatacat 480
ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact 540
tctgcgcccg ggactactac ggcacctact tctacgcat ggactactgg ggccagggaa 600
cactgggtgac agtgtcttct gccctcacca agggcccac ggtcttcccc ctggcacctt 660
cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc 720
ccgaaccggt gacgggtgtc tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc 780
cggtgtcct acagtctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca 840
gcagcttggg caccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg 900
tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgcca ccgtgccag 960
cacctgaact cctgggggga ccgtcagctt tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 1020
tcatgatctc ccggaccct gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc 1080
ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 1140
cgcgaggaga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc 1200
aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggctc caacaaagcc ctcccagccc 1260
ccatcgagaa aacctctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc 1320
tgccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag 1380
gtttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 1440

107299-JBI5131_Sequence listing

acaagaccac gcctcccgctg ctggactccg acggctcctt ctfcctctac agcaagctca 1500
ccgtggacaa gagcagggtg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg 1560
ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagtctg 1620
aatcctaga agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc 1680
agtgaaaaaa atgcttttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttatit gtaaccatta 1740
taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg 1800
gggagggtgtg gga 1813

<210> 163
<211> 1105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 163
tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cgggtgctgtt aacgggtggag ggcagtgtag 60
tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120
gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180
tggtgaagct tgccgccacc atggccttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg 240
cccaaagtat acaggccgag atcgtgctga cacagtctcc tgccacactg tctctgtctc 300
ctggagaacg ggccacactg agctgcaccg ccagcagcag cttcagcagc agctacctgc 360
actggtacca gcagaaacct ggactggccc ctcggtgct gatctacagc accagcaacc 420
tggccagcgg catccctgat cggttttctg gcagcggatc tggcacagat tacacactga 480
ccatcagccg gctggaacct gaggattttg cagtgtacta ctgccaccag taccaccgga 540
gccccctgac cttcggccag ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat 600
ctgtcttcat ctcccgcca tcgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660
gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc 720
tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780
gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840
gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900
gttagtgatt cgaattccta gaagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 960
caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 1020
ttgtaacat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt 1080

107299-JBI5131_Sequence listing

ttcaggttca gggggaggtg tggga 1105

<210> 164
<211> 1105
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
聚核苷酸

<400> 164
tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cgggtctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60
tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120
gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180
tgggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg 240
cccaaagtat acaggccgag atcgtgctga cacagtctcc tgccacactg tctctgtctc 300
ctggagaacg ggccacactg agctgcaccg ccagcagcag cgtgccaagc agctacctgc 360
actggtacca gcagaaacct ggactggccc ctcggtctgt gatctacagc accagcaacc 420
tggccagcgg catccctgat cggttttctg gcagcggatc tggcacagat tacacactga 480
ccatcagccg gctggaacct gaggattttg ccgtgtacta ctgccaccag taccaccgga 540
gccccctgac cttcggccag ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcacat 600
ctgtcttcat cttcccgcc tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt 660
gcctgctgaa taactttctat ccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc 720
tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780
gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840
gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900
gttagtgatt cgaattccta gaagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 960
caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 1020
ttgtaacat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt catTTTTatgt 1080
ttcaggttca gggggaggtg tggga 1105

<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
胜肽

107299-JBI5131_Sequence listing

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> E, Y, H 或 W

<400> 165
 Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Xaa Pro Thr
 1 5 10

<210> 166
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列說明：合成
 胜肽

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> V 或 F

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> S 或 P

<400> 166
 Thr Ala Ser Ser Ser Xaa Xaa Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

申請專利範圍

1. 一種特異性結合 PD-1 的經單離之抗體或其抗原結合片段，其包含分別為 SEQ ID NO: 2、3、4、5、6 及 7 之重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、HCDR3、輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2 及 LCDR3。
2. 如請求項 1 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段具有下列性質之一、二、三、四或五者：
 - a) 不阻斷 PD-L1 結合至 PD-1；其中阻斷之缺乏係利用流式細胞儀藉由該抗體不能抑制 PD-L1 表現細胞及 PD-1 表現細胞之叢聚來測量；
 - b) 以約 5×10^{-8} M 或更小之平衡解離常數(K_D)結合 PD-1，其中該 K_D 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；
 - c) 以約 3×10^4 1/Ms 或更大之締合常數(k_a)結合 PD-1，其中該 k_a 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；
 - d) 以約 3×10^{-3} 1/s 或更小之解離常數(k_d)結合 PD-1，其中該 k_d 係使用 ProteOn XPR36 系統在+25°C 測量；或
 - e) 抑制抗原特異性 T 細胞之增生；其中增生係在 CMV-PBMC 檢定中評定。
3. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其包含
 - a) 衍生自 IGHV7-4-1*1 之重鏈可變區(VH)架構(SEQ ID NO: 125)；
 - b) 衍生自 IGKV3D-20*1 之輕鏈可變區(VL)架構(SEQ ID NO:

- 126)；或
- c) 衍生自 IGHV7-4-1*1 之 VH 架構(SEQ ID NO: 125)以及衍生自 IGKV3D-20*1 之 VL 架構(SEQ ID NO: 126)。
4. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其包含
- a) SEQ ID NO: 10 之重鏈可變區(VH)；
- b) SEQ ID NO: 16 之輕鏈可變區(VL)；或
- c) 分別為 SEQ ID NO: 10 及 16 之 VH 及 VL。
5. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段為 PD-1 之促效劑、或介導 PD-1 表現細胞之抗體依賴性細胞毒性(ADCC)、或兩者。
6. 如請求項 5 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該等 PD-1 表現細胞為經活化之記憶 T 細胞、濾泡輔助性 T 細胞(T_{FH})、或外周輔助性 T 細胞(T_{PH})、或其任何組合。
7. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段為 IgG1、IgG2、及 IgG3 或 IgG4 同型。
8. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段在該抗體 Fc 中包含至少一個突變，該突變調節該抗體與 Fc 受體(FcR)之結合。
9. 如請求項 8 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該至少一個突變為
- a) S267E 突變；
- b) S267D 突變；
- c) S267E/I332E 突變；
- d) S267E/L328F 突變；
- e) G236D/S267E 突變；

- f) P238D 突變；或
 - g) P238D/E233D/G237D/H268D/P271G/A330R 突變。
10. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含
- a) SEQ ID NO: 22 之重鏈(HC)；
 - b) SEQ ID NO: 28 之輕鏈(LC)；
 - c) SEQ ID NO: 22 之 HC、及 SEQ ID NO: 28 之 LC。
11. 如請求項 1 或 2 所述之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段具有雙觸角聚醣結構，其海藻糖含量為約介於 1%至約 15%之間。
12. 一種多核苷酸，其包含以下核酸序列：
- a) 編碼 SEQ ID NO: 10 之 VH；
 - b) 編碼 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 - c) 編碼 SEQ ID NO: 10 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL；
 - d) 編碼 SEQ ID NO: 22 之 HC；
 - e) 編碼 SEQ ID NO: 28 之 LC；
 - f) 編碼 SEQ ID NO: 22 之 HC 及 SEQ ID NO: 28 之 LC；或
 - g) 包含 SEQ ID NO: 13、19、25 或 31 之多核苷酸序列。
13. 一種載體，其包含至少一種如請求項 12 所述之多核苷酸。
14. 一種宿主細胞，其包含如請求項 13 所述之載體。
15. 如請求項 14 所述之宿主細胞，其中該宿主細胞為真核細胞、原核細胞、CHO 細胞、HEK293 細胞或融合瘤。
16. 一種製造如請求項 1 至 11 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段的方法，其包含在表現該抗體或其抗原結合片段之條件下培養如請求項 14 所述之宿主細胞、及單離該抗體或其抗原結合片段。

17. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 11 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段。
18. 一種套組，其包含如請求項 1 至 11 中任一項所述之抗體或其抗原結合片段。
19. 一種如請求項 1 至 11 中任一項所述之經單離之抗體或其抗原結合片段用於製造抑制個體中之 PD-1 表現 T 細胞之活化的藥劑之用途。
20. 如請求項 19 所述之用途，其中該 PD-1 表現 T 細胞為抗原特異性 CD4⁺ T 細胞及/或抗原特異性 CD8⁺ T 細胞。
21. 一種如請求項 1 至 11 中任一項所述之經單離之抗體或其抗原結合片段用於製造下調免疫反應的藥劑之用途。
22. 一種如請求項 1 至 11 中任一項所述之經單離之抗體或其抗原結合片段用於製造治療免疫病症的藥劑之用途。
23. 如請求項 22 所述之用途，其中該免疫病症為狼瘡、全身性紅斑性狼瘡、休格倫氏症候群(Sjogren's Syndrome)、關節炎、類風溼性關節炎、氣喘、COPD、骨盆腔發炎性疾病、阿茲海默症(Alzheimer's Disease)、發炎性腸病、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、佩羅尼氏病(Peyronie's Disease)、乳糜瀉(coeliac disease)、膽囊疾病、藏毛疾病(Pilonidal disease)、腹膜炎、牛皮癬、乾癬性關節炎、血管炎、手術沾黏、中風、第 I 型糖尿病、萊姆病、腦膜腦炎、自體免疫性葡萄膜炎、多發性硬化症、格巴二氏症候群(Guillain-Barr syndrome)、異位性皮膚炎、自體免疫性肝炎、纖維性肺泡炎、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、IgA 腎病、特發性血小板減少性紫癜、梅尼爾氏症(Meniere's disease)、天疱

瘡、原發性膽汁性肝硬化、類肉瘤病、硬皮症、韋格納氏肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、其他自體免疫病症、胰臟炎、外傷、移植物抗宿主病、移植排斥、包括缺血性疾病之心臟病、血管內凝血、骨再吸收、骨質疏鬆症、骨關節炎、牙周病、及胃酸過少症、與缺乏胎兒母體耐受有關之不孕症、、白斑症、重症肌無力、或全身性硬化症。

24. 如請求項 19 至 23 中任一項所述之用途，其中該抗體或其抗原結合片段係與第二治療劑組合投予。
25. 一種免疫接合物，其包含接合至異源分子的如請求項 1 至 11 中任一項所述之抗體或抗原結合片段。

圖式

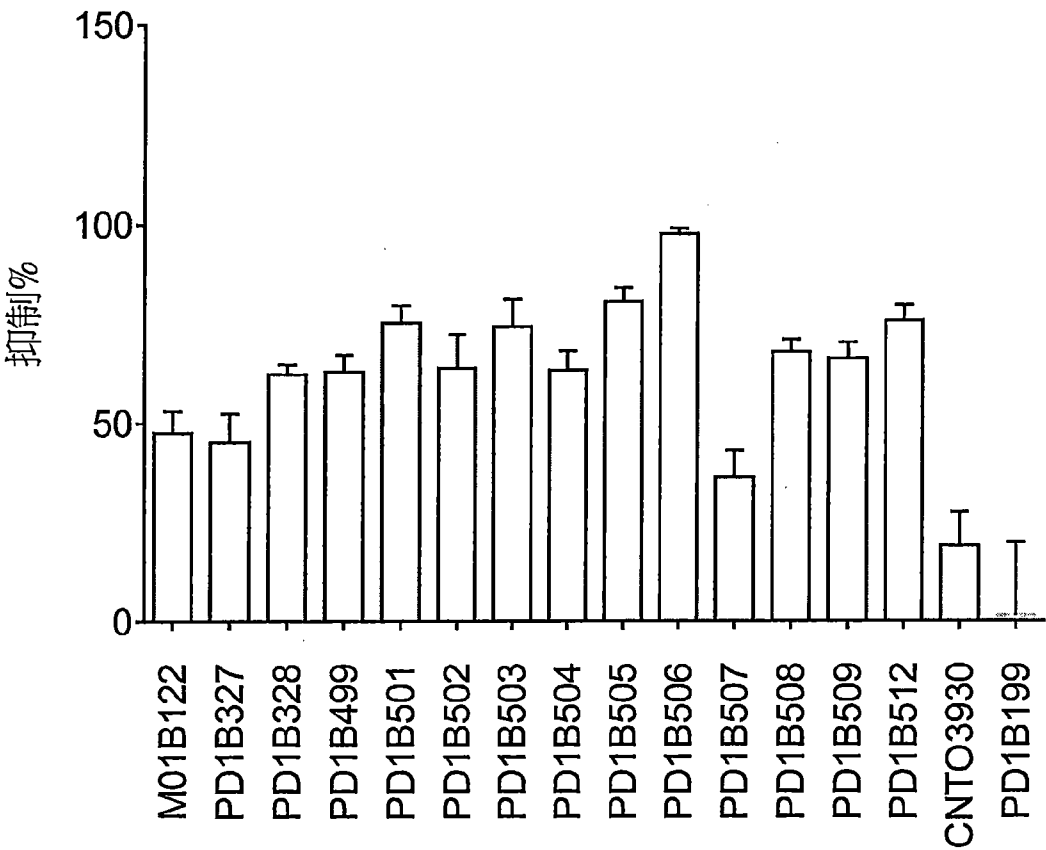


圖1A

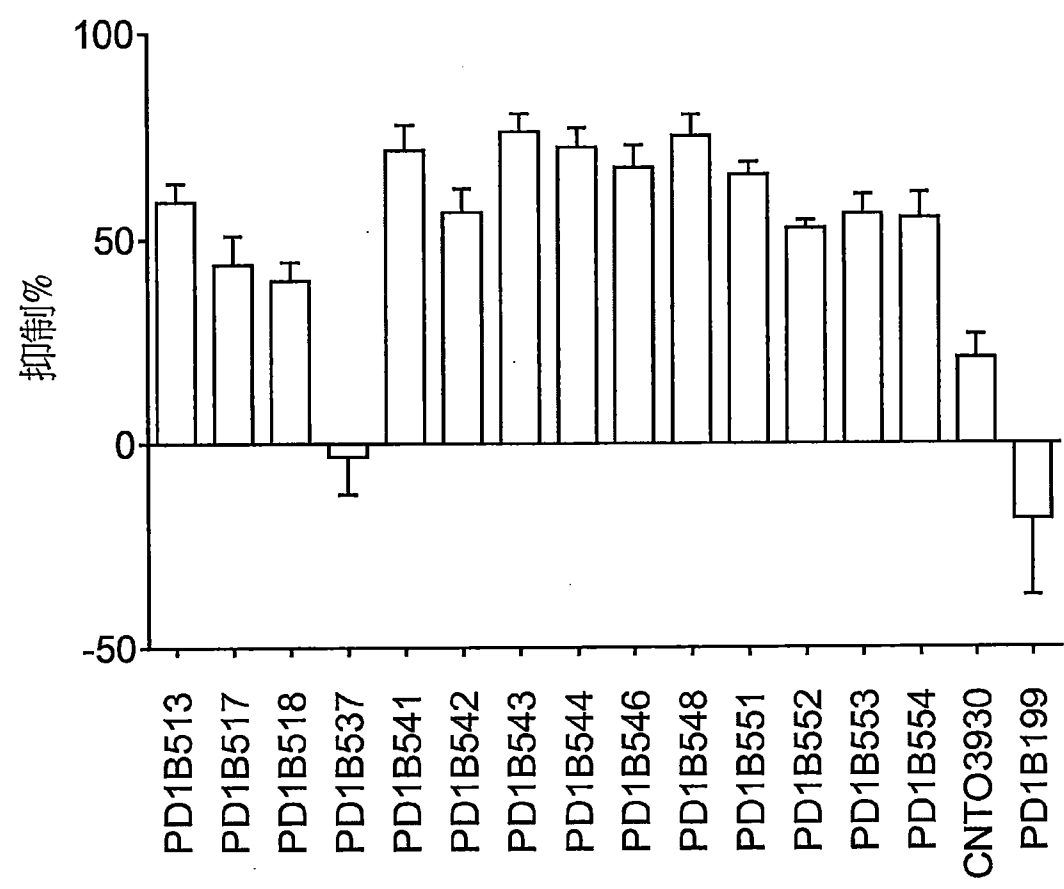


圖1B

PD1H93_8
PD1H384_9
PD1H405_10
PD1H585_140
PD1H586_141
PD1H587_142

1
DVQLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFT
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
:*** :*.***** :*:*****

PD1H93_8
PD1H384_9
PD1H405_10
PD1H585_140
PD1H586_141
PD1H587_142

DYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINIETGEPTY
DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGEPTY
DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGEPTY
DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGYPTY
DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGHPTY
DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGWPTY
*****:*****:*.***** **

PD1H93_8
PD1H384_9
PD1H405_10
PD1H585_140
PD1H586_141
PD1H587_142

ADDEFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNED
AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAED
AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
:..***.***:*.***** .** **

PD1H93_8
PD1H384_9
PD1H405_10
PD1H585_140
PD1H586_141
PD1H587_142

121
TATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLTVSS
TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGLTVTVSS
TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGLTVTVSS
TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGLTVTVSS
TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGLTVTVSS
TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGLTVTVSS
.****:****

圖2A

	1
PD1L30_14	<u>QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVS</u>
PD1L468_15	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVS</u>
PD1L469_16	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVS</u>
PD1L651_143	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFS</u>
PD1L652_144	<u>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVP</u>
	:***** :* * ***.*:*****..
PD1L30_14	<u>SSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVP</u>
PD1L468_15	<u>SSYLHWYQQKPG LAPRL LIYSTSNLASGIP</u>
PD1L469_16	<u>SSYLHWYQQKPG LAPRL LIYSTSNLASGIP</u>
PD1L651_143	<u>SSYLHWYQQKPG LAPRL LIYSTSNLASGIP</u>
PD1L652_144	<u>SSYLHWYQQKPG LAPRL LIYSTSNLASGIP</u>
	***** :*.* *****.*
PD1L30_14	<u>ARFSGSGSGT SYSLT ISSMEAEDAATYYCH</u>
PD1L468_15	<u>DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH</u>
PD1L469_16	<u>DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH</u>
PD1L651_143	<u>DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH</u>
PD1L652_144	<u>DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH</u>
	*****.:***** :*.** *.****
	108
PD1L30_14	<u>QYHRSPLTFGAGTKLELK</u>
PD1L468_15	<u>QYHRSPLTFGQGTKLEIK</u>
PD1L469_16	<u>QYHRSPLTFGQGTKLEIK</u>
PD1L651_143	<u>QYHRSPLTFGQGTKLEIK</u>
PD1L652_144	<u>QYHRSPLTFGQGTKLEIK</u>
	***** *****.*

圖2B

1

PD1H90	<u>QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT</u>
PD1H388	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H399	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H400	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H401	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H402	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H403	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>
PD1H404	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT</u>

**** *.***: *****:*****

PD1H90	<u>TYWMHWVKQRPQGGLIEWIGEINPNNGGINY</u>
PD1H388	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNNGGINY</u>
PD1H399	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNNAGINY</u>
PD1H400	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNNDAGINY</u>
PD1H401	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNQGGINY</u>
PD1H402	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNKGGINY</u>
PD1H403	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNNEGGINY</u>
PD1H404	<u>TYWMHWVRQAPQGGLIEWMGEINPNNIGINY</u>

*****.* *****:*****. ****

PD1H90	NEKFKKKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSED
PD1H388	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H399	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H400	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H401	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H402	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H403	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD
PD1H404	AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRRLSDD

:**.:.***** *****:*** ***:*

117

PD1H90	SAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLTVSS
PD1H388	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H399	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H400	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H401	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H402	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H403	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS
PD1H404	TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLVTVSS

:*****:****

圖3A

1

PD1L28

PD1L470

PD1L471

DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVG

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG

** **** . :*:** ***:*****

PD1L28

PD1L470

PD1L471

TNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYS~~GV~~PD

TNVAWYQQKPEKAPKSLIYSASYRYS~~GV~~PS

TNVAWYQQKPEKAPKALIYSASYRYS~~GV~~PS

***** :*:*****.

PD1L28

PD1L470

PD1L471

RFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFC~~Q~~Q

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC~~Q~~Q

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC~~Q~~Q

*:*****:.*.*.*.*

107

PD1L28

PD1L470

PD1L471

YNIYPYTFGSGTKLEMK

YNIYPYTFGQGTKLEIK

YNIYPYTFGQGTKLEIK

*****.*****:*

圖3B

PD1H81
PD1H389

1
QVTLKESGPGLLQPSQTLSLTCSFSGFSLS
QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLS
*:***** *:*:*:*:*:*:*****

PD1H81
PD1H389

TSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKR
TSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKR
*****.*.******

PD1H81
PD1H389

YNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTA
YSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTNMDPV
*.******:*****.*.*.*:*.:*..

PD1H81
PD1H389

DTGTYYCVRKGYDYGYVMDYWGQGTTTVTVSS
DTGTYYCVRKGYDYGYVMDYWGQGLTVTVSS
***** 122 *****

圖4A

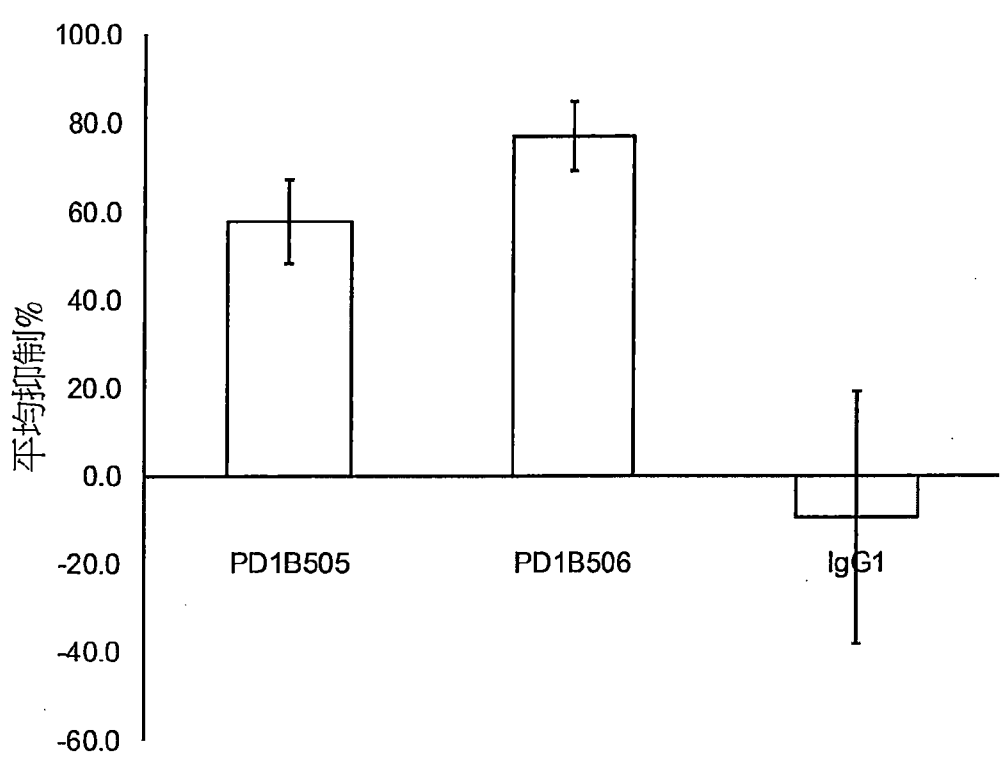


圖5A

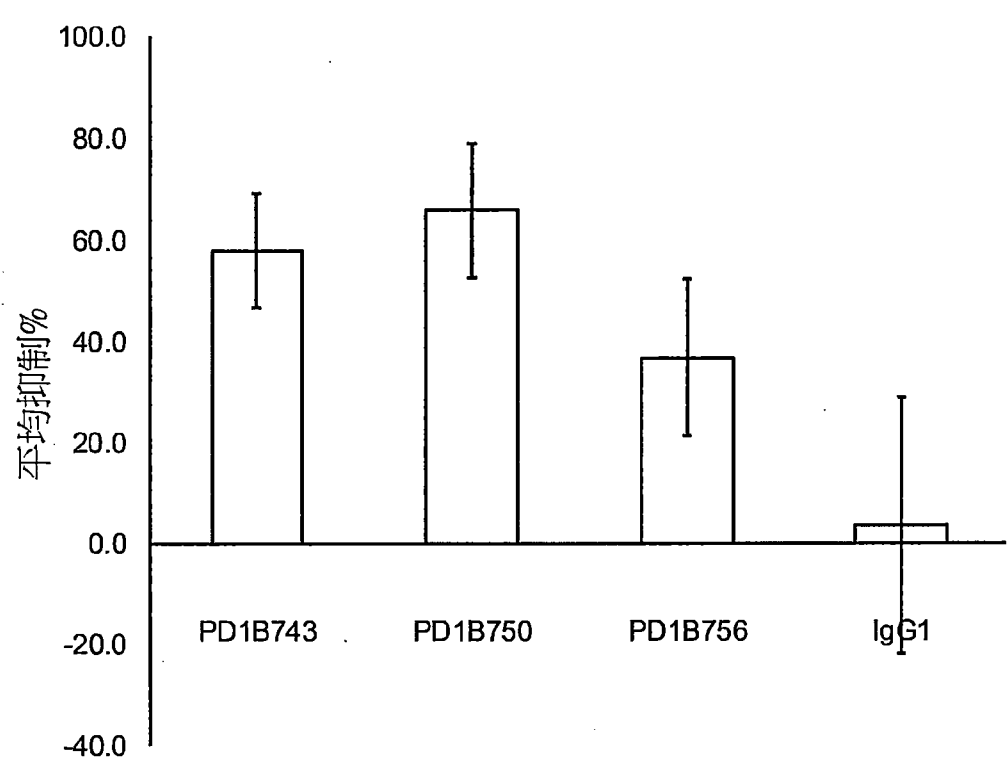


圖5B

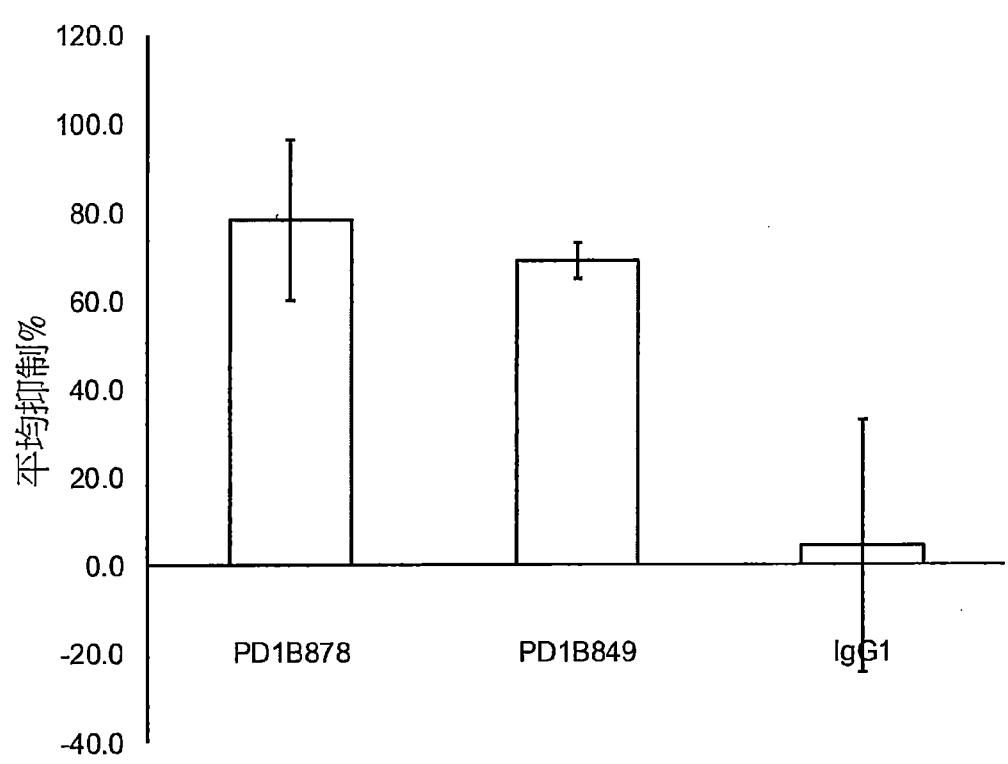


圖5C

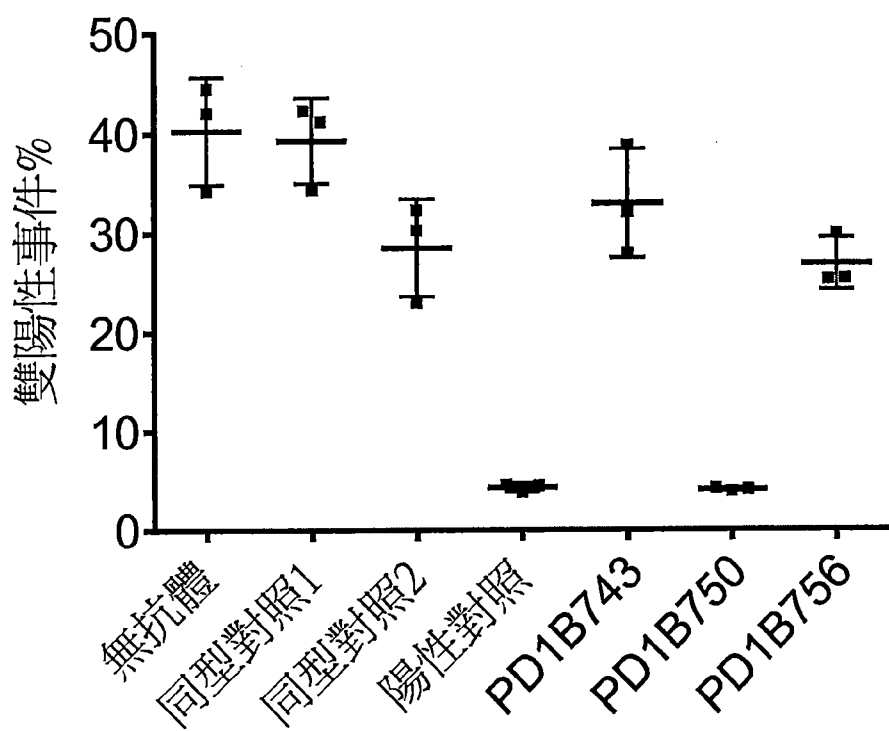


圖6A

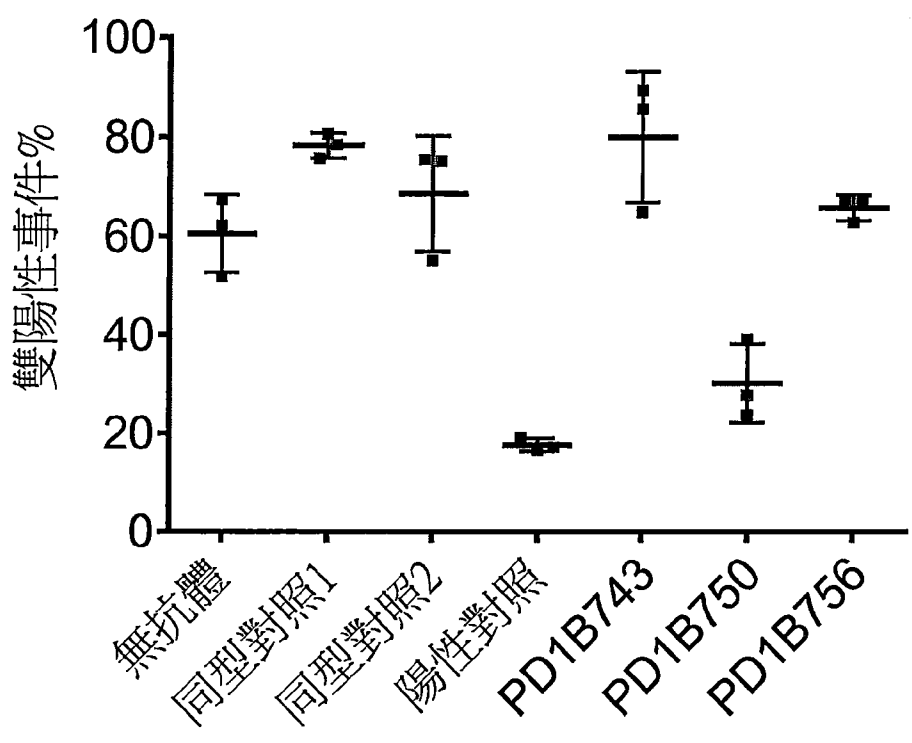


圖6B

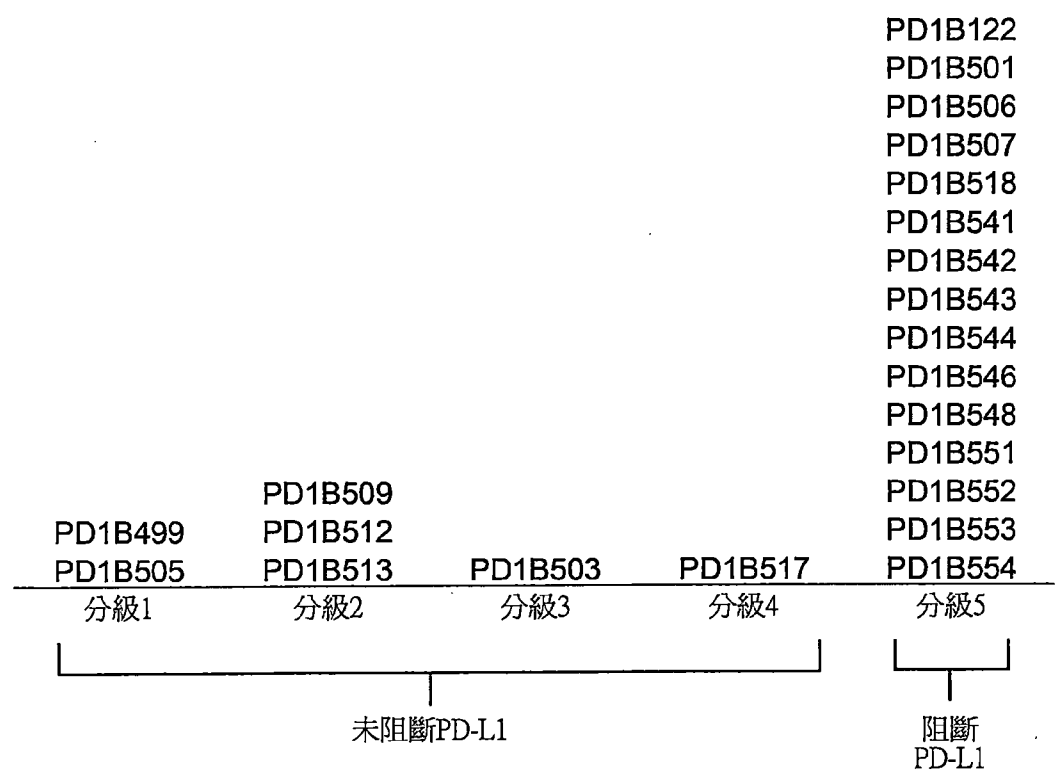


圖7

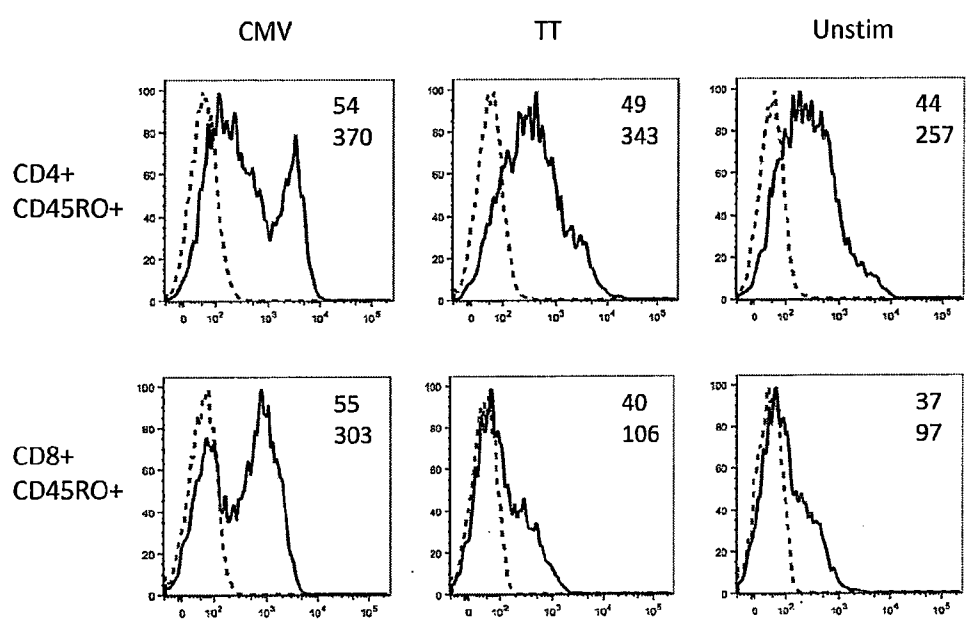


圖8A

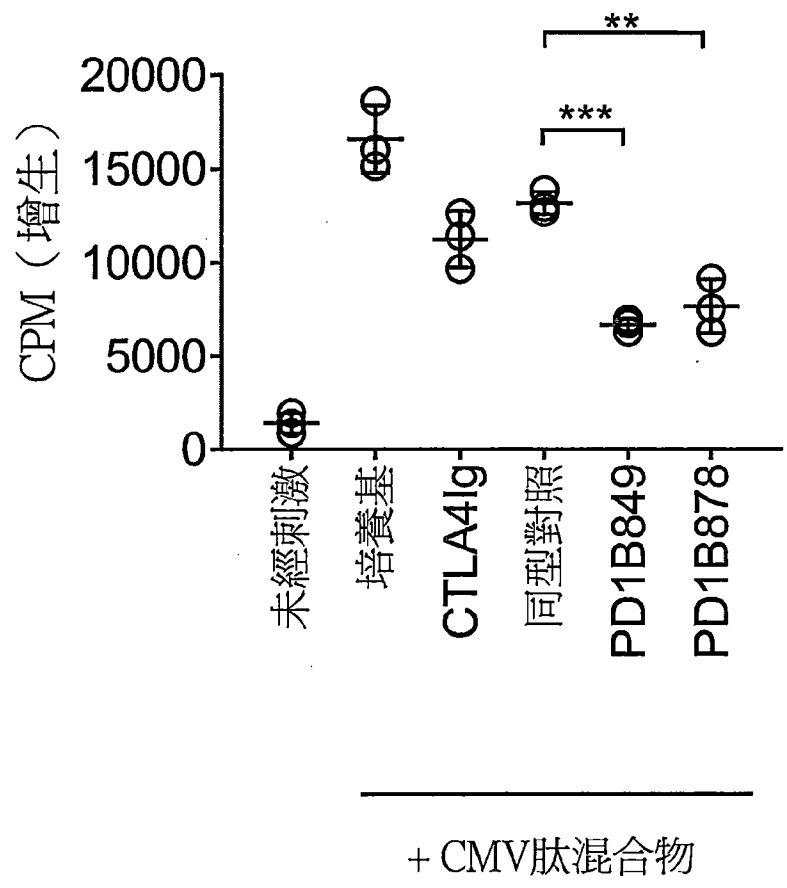


圖8B

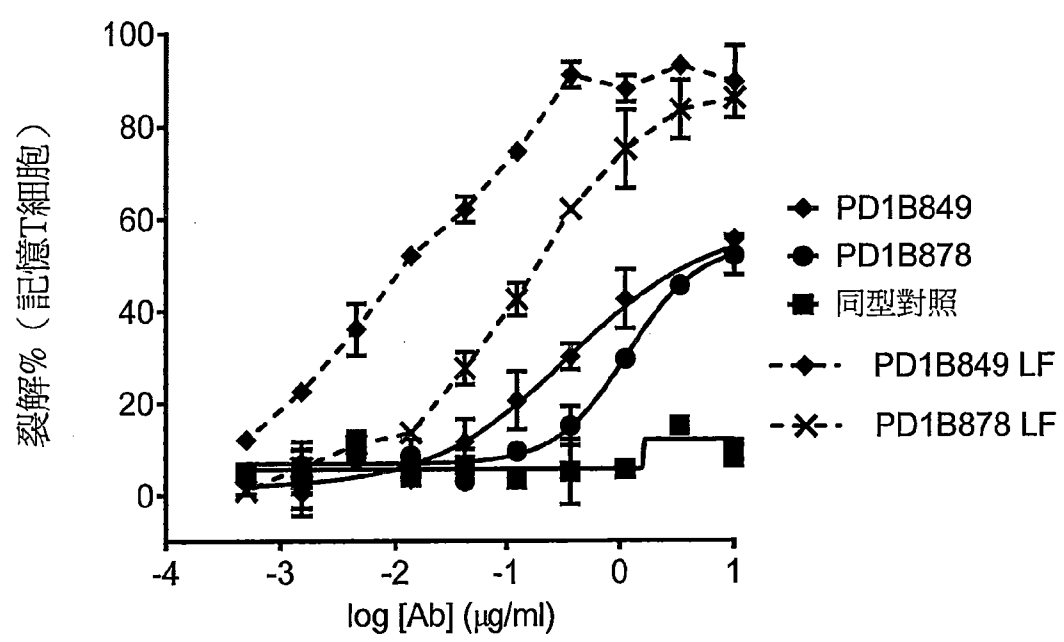


圖9A

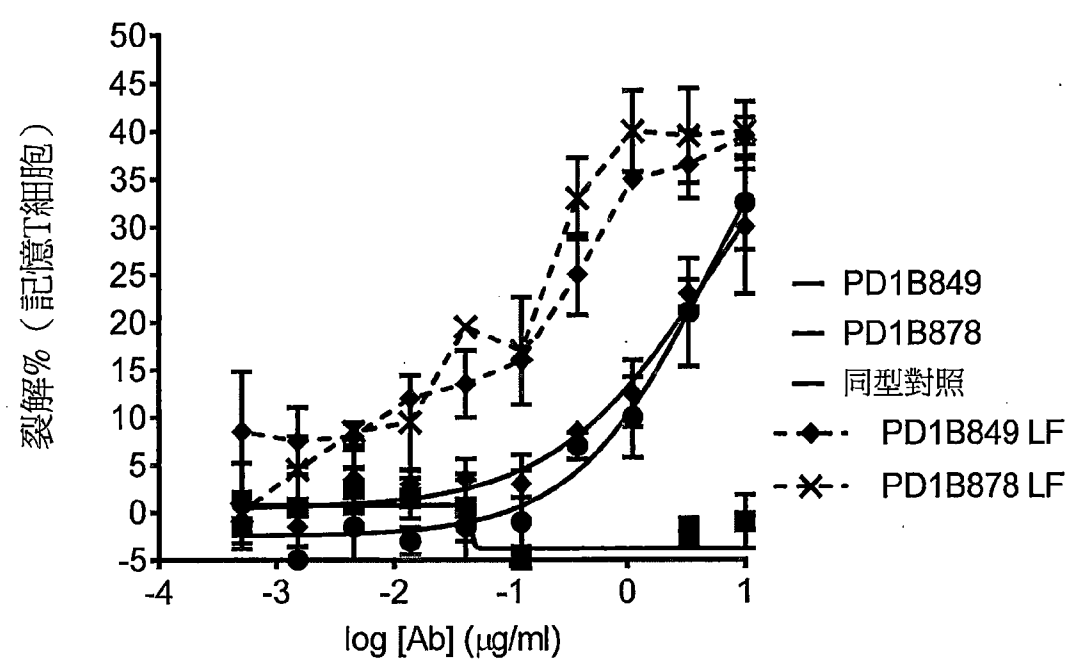


圖9B

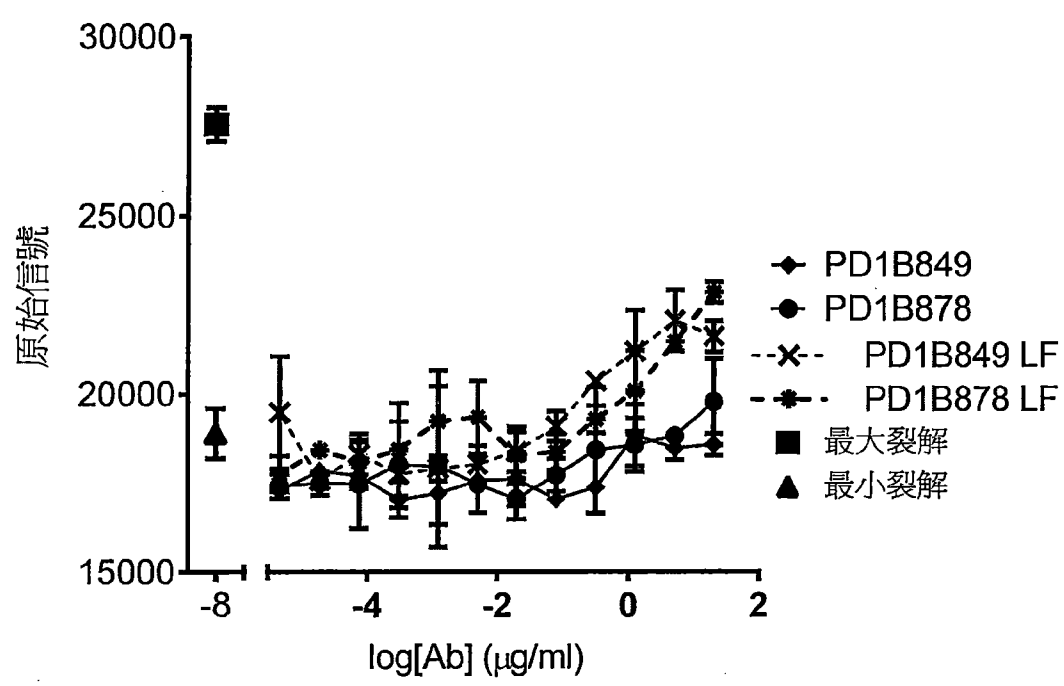


圖10A

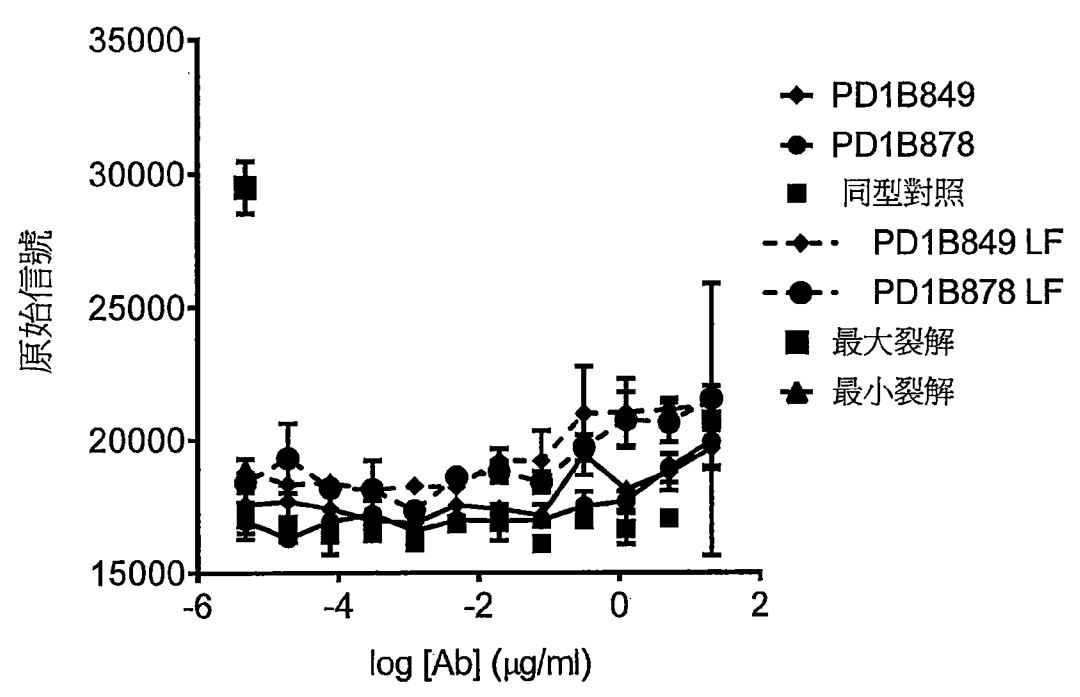


圖10B

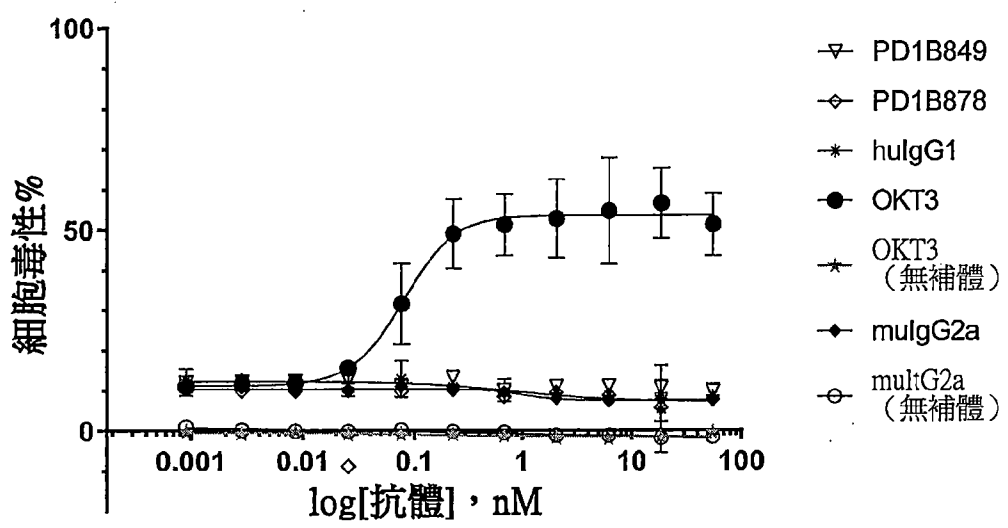


圖11

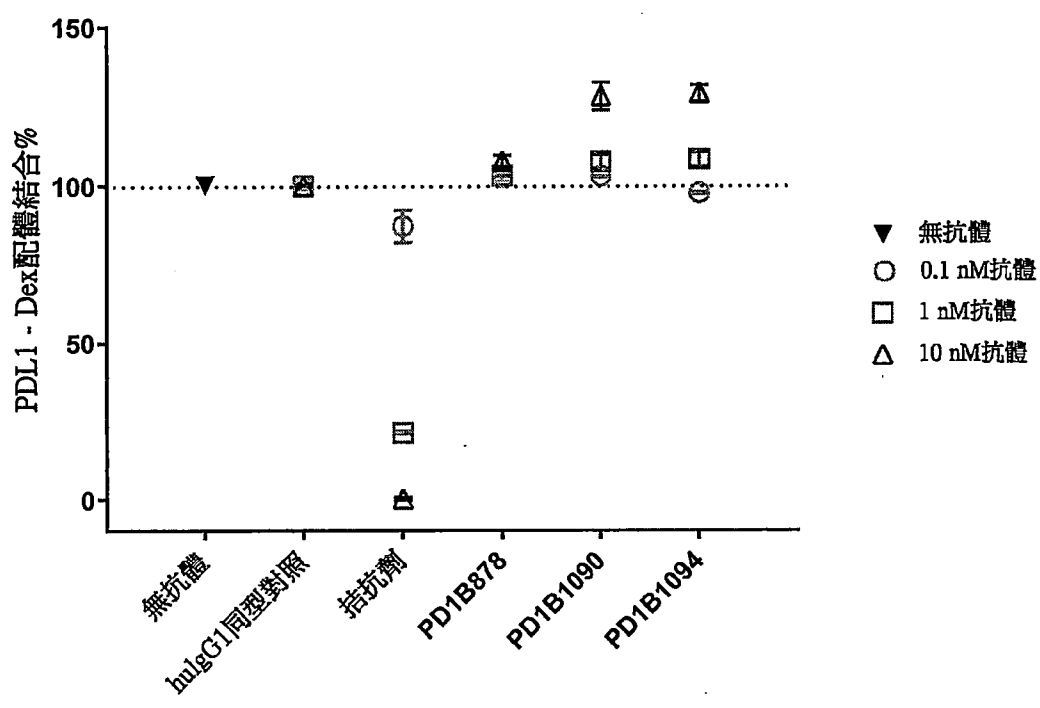


圖12

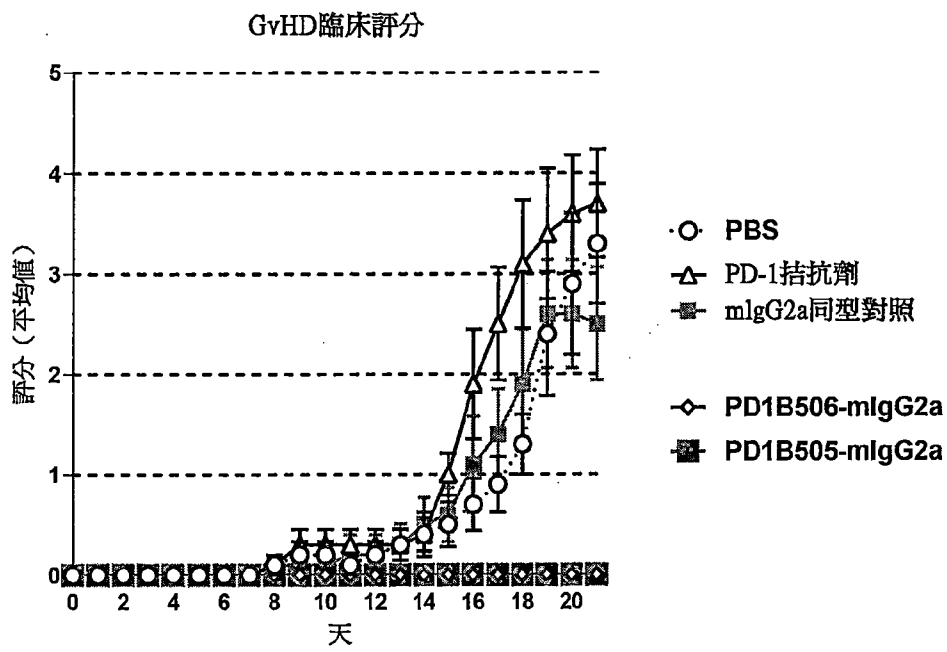


圖13A

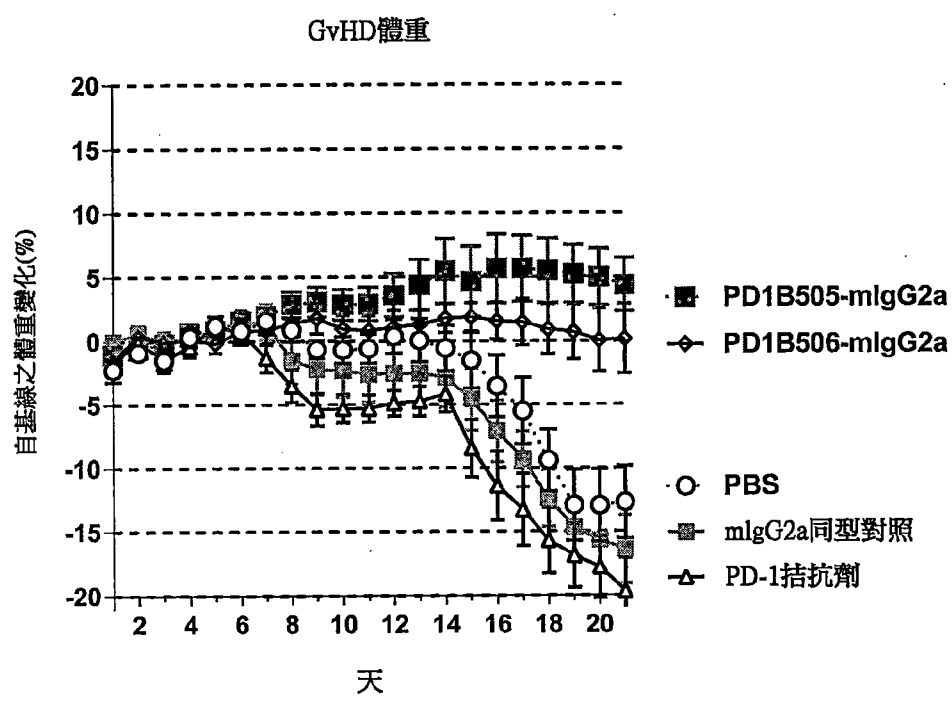


圖13B

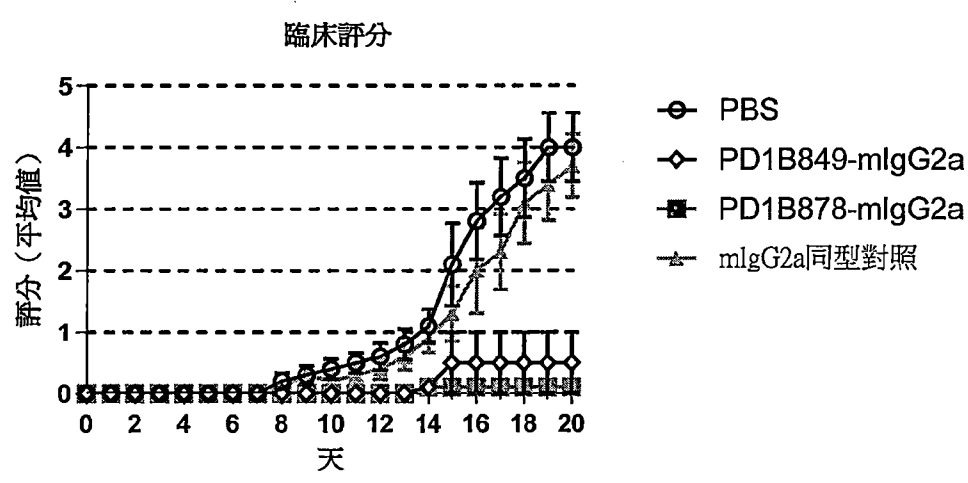


圖14A

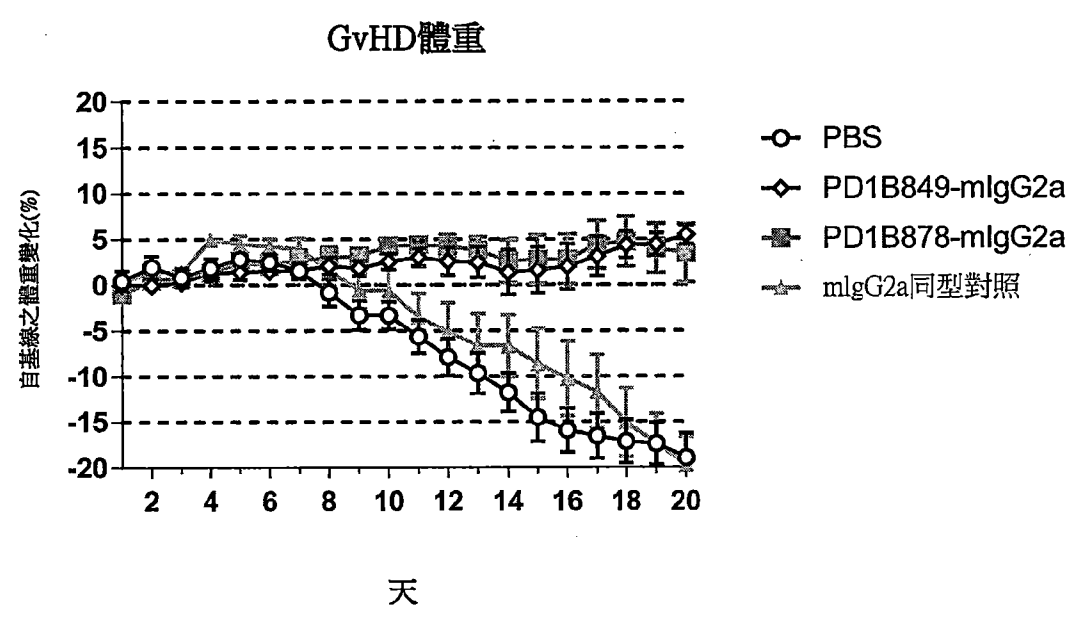


圖14B

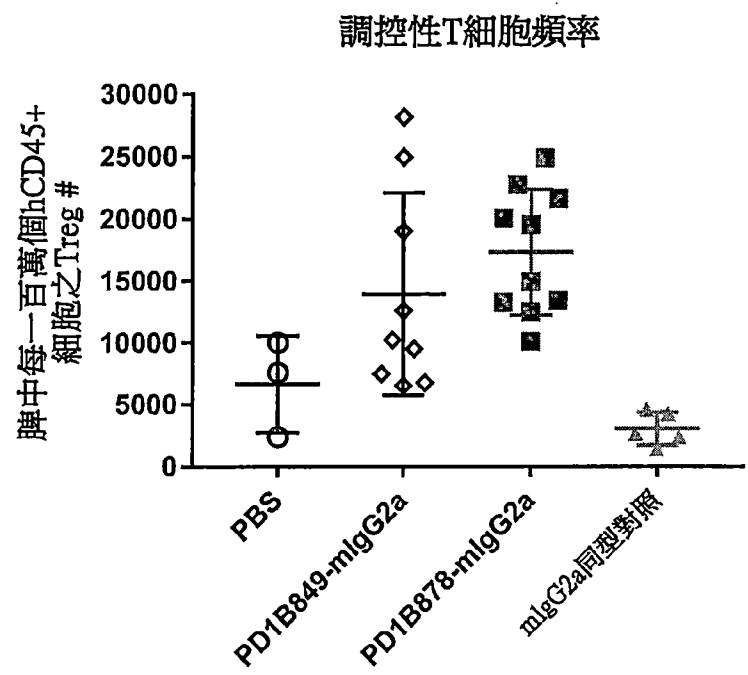


圖15

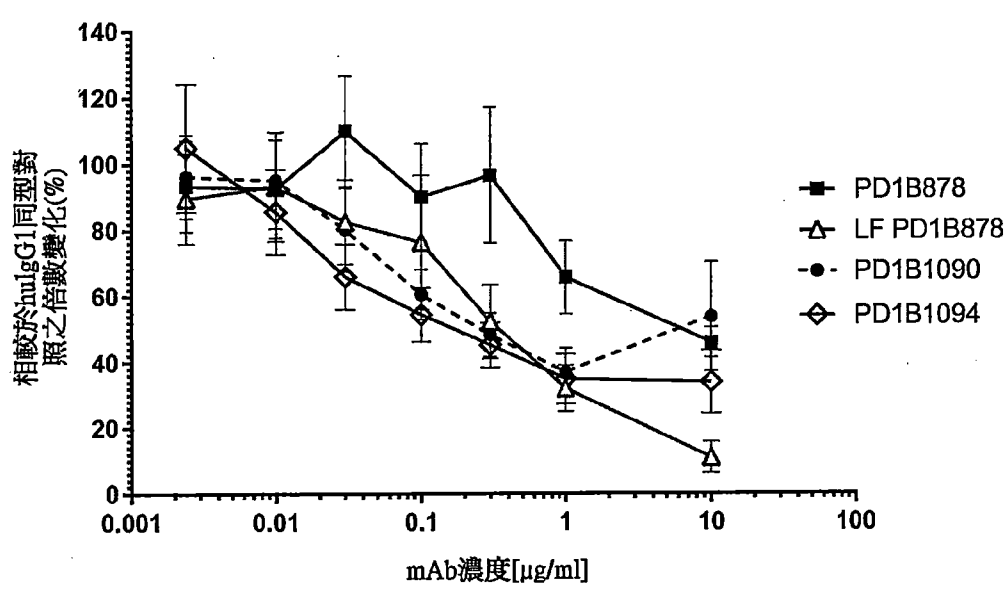


圖16